

KÖZLEMÉNY A KOLOZSVÁRI FERENCZ JÓZSEF TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERTANI INÉZETÉBŐL.

Igazgató: LÖTE JÓZSEF dr. egyet. ny. r. tanár.

A narkosis elméletei.

Írta: ISSEKUTZ BÉLA dr. egyetemi m. tanár.

A narkosis természetes alváshoz nagyon hasonló állapot lévén, természetes, hogy az első buvárok a narkosis okát ugyanazokban a folyamatokban igyekeztek megtalálni, amelyek az alvást okozzák: nevezetesen igyekeztek a központi idegrendszer vérbősége s a természetes alvás, illetve a narkosis között összefüggést kimutatni. Az ókortól kezdve egészen a múlt század közepéig azt hitték, hogy a természetes alvást az agy vérbősége, hyperaemiája, okozza, hogy az oda áramló sok vér az agy állományát összenyomja s ezáltal megszünteti az agy működését.

Ezen elmélet tarthatatlanságát 1860-ban DURHAM¹ trepánált kutyákon tett azon megfigyelései mutatták ki, hogy az alvás alatt az agy kifejezetten vérszegény. HAMMOND² pedig ugyanezt tapasztalta egy kiterjedt koponyasérülést szenvedett emberen is. Ezen tapasztalatokból kiindulva, vizsgálták az agy vérbőségét a bódító szerek hatása alatt. Különösen CL. BERNARD³ pontos vizsgálatai mutatták ki, hogy a narkosis kezdetén az izgalmi szak alatt az arc kipirulásakor az agy vérbő, a trepán nyíláson kidúzzad, de a türelmi szak beáلتakor lassanként elhalványodik, visszahúzódik. Ennek okát azonban nem annyira az agy véredényeinek összehúzódásában kell keresnünk, hanem inkább abban, hogy a mély narkosis alatt a vasomotoricus központ bénulása következtében a hasüri szervek nagy véredényei kitágulnak, a vér azokban gyűl össze s ennek következtében az agy és bőr véredényei kiürülnek.

Bár kétségtelen, hogy az agy vérszegénysége eszméletlenséget,

¹ DURHAM: The Physiology of Sleep. 1860. Overton után cit.

² HAMMOND: On Wakefulness Philadelphia 1866. Overton után cit.

³ CL. BERNARD: Leçons sur les Anesthésiques 1875. 117. l.

ájulást okoz, mégis valószínű, hogy a természetes álomnak az agy véredényszükülete nem oka, hanem csak következménye az agyműködés esökkenésének, mert hiszen az agynak is mint minden szervnek vérellátottsága működésével arányosan történik. Az agy anaemiát tehát egészen különböző mechanizmus okozza a természetes alvás és a narkosis alatt: az előbbinél véredényszükület, az utóbbinál a hasi véredények nagyfokú kitágulása.

Az alvás valódi okát nem ismerjük; valószínűleg az idegsejtek működése alatt felhalmozódó fáradtság anyagok okozzák az agy ingerlékenységének esökkenését s ezáltal az elalvást. Természetesen nem tudhatjuk azt sem, hogy vajjon ezek a hypothetikus fáradtság anyagok olyan módon hatnak-e, mint a bódító szerek.

Az első nagyobb figyelmet érdemlő és némileg kísérleti alapon álló narkosis elméletet CL. BERNARD⁴ s tőle függetlenül BINZ⁵ állították fel. Szerintük a bódító szerek a protoplasma olyan reversibilis alvadását „semicoagulatio“-ját okozzák, amely a hatás megszűntekor teljesen oldódik. Ezt a folyamatot BINZ nyúl agyból származó metszeteken mutatta be, melyek sejtjei ehloroform gőzöktől vagy 0.7%-os ehloral oldattól megzavarodnak, a magvak mintha porral lennének behintve, a sejthatárok kiélesednek. CL. BERNARD pedig izmokon észlelt hasonló elváltozásokat; esakhogy nem vették figyelembe ezekben a viszonylag durva kísérletekben azt, hogy az agysejtekre sohasem hathat a ehloroform vagy ehloral olyan tömény oldatokban, mint amilyeneket használtak.

DUBOIS⁶ szerint a bódítók a protoplasmából vizet vonnak el és ezzel azt olyan szunnyadó állapotba juttatják, minőben pl. a kiszáradt búzaszemek vannak. Kísérletében a növények tömény aether gőzökben tényleg veszítenek vizet, esakhogy OVERTON⁷ szerint ez ilyen tömény állapotban nemesak egyszerű narkosist, hanem sejtek elpusztulását is okozza, miáltal a sejtfal viznek átjárhatóvá válik; a sejtnedv a sejtfalon keresztül diffundál, úgy, hogy e kísérletben a növénytől kiizzadt víz legnagyobb része a sejtnedvből s nem a protoplasmából származik.

1. Indifferens és basicus bódítók.

Régebben általános volt az a felfogás, hogy a mérgek s gyógyszererek hatásának lényege valamely vegyi reakcióban van, mely a

⁴ Loc. cit. 153. l.

⁵ C. BINZ: Vorlesungen über Pharmacologie. 1886. 233. l.

⁶ DUBOIS: Anesthésie physiologique 1894. Overton után cit.

⁷ OVERTON: Studien über d. Narkose. 1901. 8. l.

méreg és a sejt előprotoplaszmája vagy ennek valamely alkatrésze között folyik le. Azonban eddig esakis egy méregnél, a szénoxynál sikerült megismernünk pontosan a végbemenő vegyi reactiot, vagyis a CO-hämoglobin képződést, más mérgeknél nem; s hovatovább mind inkább arra a meggyőződésre jutunk, hogy a legtöbb esetben nem is valószínű ilyen szoros értelemben vett atomesoprotok kieserélődésével járó vegyireactiok létezése, hanem legtöbbször a mérgek hatása physico-chemiai folyamatokon alapszik.

Ha ezen felvétel helyességére nézve kétségeink is lehetnek erős reactióképességgel bíró vegyületeknél, annál kevésbbé kételkedhetünk azoknál, amelyeket vegyileg teljesen különbösknek ismerünk s ezért alig képzelhetjük el, hogyan léphetnének ezek a sejtek protoplasmájával vegyi reactiókba.

Már pedig éppen ilyen különbös anyagok a legkifejezettebb bódító hatásuak: aether, chloroform, NO₂, alkohol stb. Ezeket a többnyire alyphaticus vegyületeket nevezte el OVERTON *indifferens narkoticumoknak*, szemben az alkaloidák közé tartozó, lúgos tulajdonságú *basicus narkoticumokkal*. Míg az előbbiek általában minden sejtre nagyjából egyforma erősen hatnak, ugyanazon concentrációban okoznak narkosist az embernél, az emlősöknél, madaragnál, kétéltüeknél, rovaroknál (a férgeknél 2-szeres, a protozoaknál és növényeknél pedig 6–10-szeres töménység kell), addig a basicus bódítók a különböző gerinces állatoknál is nagyon elférő erősséggel hatnak pl. a morphin békánál kb. 1000 szer, a nyulnál 300-szor, galambnál 100-szor, kutyánál 10-szer gyengébben hat, mint az embernél.

Ez a nagy eltérés a két fajta bódító szernek az egyes állatfajokkal szemben való viselkedésében arra mutat, hogy a két fajta szer teljesen különböző módon hat. Míg az előbbieknél általában a physico-chemiai tulajdonságokban keressük elsősorban a hatásuk feltételeit, addig az utóbbiaknál a vegyi szerkezetben igyekszünk azt megtalálni s vegyi reactiók létezését tételezzük fel. A két csoport között vannak átmenetek is, amelyek valószínűleg elsősorban physico-chemiai tulajdonságuk révén mint indifferens bódítók hatnak, de azután másodlagosan a protoplasmával vegyi reactióba is lépnek s ezáltal kellemetlen mellék s mérgező hatásokat okoznak. Általában azt mondhatjuk, hogy valamely szer annál enyhébb bódító s ment minden mérgező hatástól, mennél inkább áll közel az indifferens altató idealjához.

A narkosis elméletei főleg az indifferens bódítókra vonatkoznak. Ezek közös tulajdonsága a vegyi különbösségük mellett, egy-

részt a zsírnemű anyagokban való jó oldékonyságuk, másrészt az, hogy a vízben oldva annak felületi feszültségét jelentékenyen leszálítják, capillaractivok.

Ezekkel a közös tulajdonságokkal igyekeznek a bódító hatásukat magyarázni; s ennek megfelelőleg keletkezett a narkosis H. MEYER—OVERTON-féle lipid theoriája s másfelől pedig a capillaractivitáson alapuló TRAUBE-féle elmélet.

Mindkettő elsősorban azzal a kérdéssel foglalkozik, hogy a sejtbe milyen módon jut a bódító. Ezért a narkosis elméletei és a sejt permeabilitásának vagyis a sejtek anyagfelvételének és kiválasztásának kérdése szorosan összefügg egymással, ugyanazzal az elmélettel magyarázzák a permeabilitást, mint a narkosist. Ezért szükséges kissé részletesen foglalkoznunk

2. a sejtek permeabilitásával:

A sejtek az életműködésükhöz szükséges anyagokat, táplálékukat — szőlőcukrot, aminosavakat, zsírokat, sókat stb. — a vérből s a környező szövetnedvekből veszik fel s viszont ebbe is választják ki az anyageseréjük salaktermékeit és olyan más anyagokat, melyekre más sejteknek van szükségük, vagy amelyekkel (hormonok) más sejtek működését befolyásolják.

Ha az anyagok felvétele és kiválasztódása egyszerűen csak az osmosis és diffusio szabályai szerint történék, ha a sejtnak nem lennének olyan berendezései, amelyekkel ezt szabályozni tudná: akkor a szövetnedvből és a vérből nemesak azok az anyagok jutnának be a sejtbe, melyekre éppen akkor a vegyimunkájához szüksége van, hanem minden más anyag is, melynek concentratiója a vérben nagyobb, mint a sejt belsejében; viszont nemesak a már feleslegessé vált anyagok hagynák el a sejtet, hanem minden olyan anyag is, amelynek töménysége kisebb a vérben, mint a sejtben. Így a sejt nem volna önálló egységet képező kis vegyi laboratorium, amelyben kellő egymásutánban folynak le a szükséges synthesisek és bontások, hanem egyszerű játékszere lenne a környezetének. A sejt csak azokat az anyagokat tartalmazhatná s csak akkora mennyiségben, amelyeket a környezete és a vérplasma. Ez azonban nincsen így: míg a vérplasma összetétele az emlős állatoknál bámulatosan egyforma és állandó, addig a különböző sejtek összetételében már igen jelentékeny különbségek vannak. Így pl. a vérplasma és a benne úszó vörös vértestek alkotórészeiben nemesak quantitativ, hanem qualitativ különbségek is vannak:

Az ember és a kutya vérében úgy a vérplasma, mint a vörösvértetek tartalmaznak szőlőcukrot és a plasma cukortartalmának növekedésével arányosan nő a vérteteké is. A nyúl, sertés, kecske vérteteiben ellenben nincsen cukor, a vérplasmából nem tud ezekben behatolni. ABDERHALDEN⁸ vizsgálatai szerint a vérsavó minden emlős állatnál 4·251—4·439 pro mille Na-ot és 0·245—0·270 pro mille K-ot tartalmaz; a vörösvértetek Na és K tartalma nagyon különböző: a ló, sertés és nyúl vörös vértetei Na-ot egyáltalán nem tartalmaznak, K-ot pedig a vérsavónál sokkal nagyobb mennyiségben 4.130—5·229 pro mille. Viszont a szarvasmarha, kecske, kutya, macska vérteteiben sok Na (2·232—2·705) és kevés K (0·722—0·258) van. Hasonló nagy különbségek vannak a Cl és szerves P tartalomban is.

Ez utóbbi nagy különbségeket úgy is lehetne magyarázni, hogy az alkali fémek pl. a K a vértetekben nincsenek szabadon ion alakban, hanem kolloidokhoz adsorbeálva vagy fehérjékhez kötve és ezért nem diffundálhatnak ki. Eltekintve attól, hogy ez a magyarázat nem fejt meg azt, hogy mért nem tartalmaz pl. a nyúl vértete Na-ot, mikor a vérplasmában sok Na-ion van: az újabb vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a sejtekben az alkaliák szabadon ion alakban vannak, így HÖBER⁹ beható vizsgálatai, melyekben két igen szellemes, de nem nagyon érzékeny módon, az élősejtek belső vezetőképességét határozta meg továbbá RONA és GYÖRGY¹⁰ compensatio dialysissel végzett kísérletei is.

A permeabilitás magyarázatára kénytelenek vagyunk a PFEFFERTŐL inaugurált plasmahártya létezését elfogadni; értve ezalatt a sejtnak a környező szövetnedvektől elhatároló felszínét. Szövettanilag ennek létezését kétségtelenül kimutatni eddig nem sikerült, de ez nem szól a létezése ellen, hiszen FREUNDLICH¹¹ szerint még egy $\frac{1}{1000}$ μ vastagságú hártjának is kimutatható tulajdonsága és functiója lehet. Sok kolloid anyag fehérnye, pepton stb. felületére magától is vékony hártját húz. Valószínű, hogy a sejtet határoló réteg összetétele, különbözik a protoplasma bennebb fekvő részeitől, mert hiszen tudjuk, hogy a capillaractiv anyagok a folyadékok felszínén vagy a habzó oldat hártójában nagyobb töménységben vannak, mint a belsőjében. (L. alább 292. l.)

⁸ ABDERHALDEN: Lehrbuch d. physiolog. Chemie. III. Aufl. 1913. 136. l. és 795. l.

⁹ HÖBER: Physikalische Chemie d. Zelle. 1914. IV. 374. és 385. l.

¹⁰ RONA és GYÖRGY: Biochem. Zeitsch. 1913. 56. k. 416. l.

¹¹ FREUNDLICH: Kapillarchemie. 1909. 265. l.

Némely buvár pl. RUHLAND¹² a plasma hárttyát a BECHHOLD-féle ultrafilterhez hasonlítja; úgy képzeli, hogy a sejtet határoló kolloidok gel-állapotban vannak s az egyes részecskék között kis nyílások, porusok maradnak, amelyeken csak bizonyos nagyságú molekulák juthatnak át, a nagyon nagy molekulák pedig nem. Ezzel a teoriával ellentétben van az a tény, hogy a nagy molekulájú alkaloidák strychnin, cocain gyorsan bejutnak a sejtbe, ellenben a jóval kisebb molekulájú huygany, aminosavok stb. csak nagyon lassan.

Ha a plasmahárttya egységes, nem lukaesos, akkor minden rajta keresztül haladó anyagnak oldhatónak kell lennie a plasmahárttya állományában. Így tehát az anyagok permeabilitásában tapasztalható különbségek abból származhatnak, hogy egyesek a plasmahárttya anyagában könnyen, mások pedig nehezen, vagy nem oldódnak. A vízzel megnedvesített szűrőpapiroson csak vizes, vagy vízzel keveredő folyadékokat szűrhetünk meg, chloroform pl. nagyon lassan, a zsiros olaj pedig egyáltalán nem szűrődik rajta át. Viszont az olajos szűrő a vizet nem boesátja át.

OVERTON¹³ elmélete szerint a plasmahárttyát lipoidok (phosphatidok, sterinek és zsirok) alkotják; ezen lipoid hárttyán keresztül a zsirokban nem oldódó anyagok (aminosavak, cukrok) nem hatolhatnak át, a többiek pedig annál gyorsabban diffundálnak, mennél nagyobb a lipoidokban való oldékonyságuk. Ő volt az első, aki rendszeresen vizsgálta a sejtek permeabilitását. Főleg növényi sejteken s béka izmon végezte kísérleteit, az előbbieknel a plasmolysisből, az utóbbinál a súlyváltozásból következtetett a vizsgált anyag sejtbejutására. Ugyanis, ha a kérdéses anyag gyorsan diffundál, akkor a sejt és környező oldat között az osmoticus nyomáskülönbség gyorsan kiegyenlítődik: sem plasmolysis, sem súlyesökkenés nem következik be. Ha azonban a vizsgált anyag nem tud a sejtbe behatolni, az osmoticus nyomáskülönbség csak úgy egyenlítődhetik ki, hogy a sejtből víz diffundál ki: a növényi sejtben plasmolysis, az izomban súlyesökkenés áll be. Végül lehetséges az, hogy az eleinte mutatkozó plasmolysis, súlyesökkenés később visszafejlődik. Ilyenkor az anyag lassan halad be a sejtbe, az eleinte fennálló nyomáskülönbség okozza a plasmolysist s súlyesökkenést, később azonban a lassanként behatoló anyag a nyomáskülönbséget fokozatosan kiegyenlíti s ezáltal a plasmolysist megszünteti.

¹² RUHLAND: Biochem. Zeitschr. 1913. 49. k. 59. l.

¹³ OVERTON: Vierteljahrschrift d. naturforsch. Gesellsch. Zürich. 1895. 40. k. 1. l. 44. k. 88. l. Pflügers Archiv. 1902. 92. k. 115. l.

Overton kísérletei szerint a sejtekbe igen gyorsan hatolnak be: az egy vegyértékű alkoholok, aldehidek, ketonok, aldoxymok, ketoxymek, halogenezett szénhidrogének, nitritek, nitroalkylek, különböző esterek, melyek mind lipoidokban könnyen oldódnak. Lassabban diffundálnak: a két vegyértékű alkoholok és a savamidek; még lassabban a három vegyértékű alkohol (glycerin) és a huyany. Végül a szénhidratok, aminosavak és anorganicus sók nem jutnak be, ezek lipoidokban nem oldódnak. Általában valamely vegyületnek annál lassabb a diosmosissa, minél több OH-t vagy NH_2 -t tartalmaz, de e gyökök acetylezésével, alkylozásával, továbbá halogenek substitálásával erősen meggyorsíthatjuk a diosmosist.

E kísérleti eredmények nagyon meglepők, hiszen ezekben éppen azok az anyagok nem diffundáltak a sejtbe, amelyek pedig a valóságban kétségtelenül bejutnak abba, hiszen a sejtnek ezekre az anyagokra (cukor, aminosavak, sók) állandóan szüksége van, ezek a sejtnek tápanyagai, építőkövei. Persze Overton kísérleteiből nem lehet egész biztosan azt következtetni, hogy pl. a szőlőcukor mivel állandó plasmolysist, súlyosökkenést okoz, a kísérlet folyamán egyáltalán nem jut be e sejtbe, mert lehetséges az is, hogy a lassanként a sejtbe hatoló szőlőcukrot a sejt azonnal feldolgozza, átalakítja pl. glycogenná s ennek következtében az osmoticus nyomáskülönbség fennmarad.

Azok, kik a permeabilitásnak lipoid teoriáját nem fogadják el, pl. Abderhalden¹⁴ éppen abban látják a legfontosabb ellenérvet, hogy a sejt tápanyagai (szőlőcukor, aminosavak), végső anyagsere termékei (huyany) és a víz lipoidokban teljesen oldhatatlanok s így ha tényleg lipoid hártya burkolná a sejtet, abba nem tudnának bejutni. Mivel pedig kétségtelenül a sejtbe jutnak, a plasmahártya nem állhat csak lipoidokból.

A lipoid teoria hívei pl. Höber¹⁵ hangsúlyozzák, hogy a gyorsan diffundáló anyagok mind olyanok, melyekkel a sejt élettani viszonyok között nem jut érintkezésbe s így ezekkel szemben rendszeren nincs szüksége védekezésre, a lipoid hártya éppen arra való, hogy a sejtnek az önállóságát, a környezettől való függetlenségét biztosítsa, hogy azok az anyagok, amelyek a sejtet körülveszik, csakis akkor tudjanak belejutni, mikor azokra szükség van. Ha a lipoid hártya nem volna, akkor a sejt a környezetének játékszere lenne. Szükséges a plasmahártya válogató képessége, mellyel a környezet-

¹⁴ ABDERHALDEN: l. c. 935. l.

¹⁵ HÖBER: l. c. 414. l.

től csakis az éppen jelenleg szükséges anyagokat boesátja be, másokat pedig nem. Ezért a permeabilitás legalább a tápanyagokra és sókra nézve nem lehet állandóan egyforma, a szükséghez képest kell annak változnia. Immár több szellemes kísérleti sorozat bizonyítja, hogy tényleg változékony a sejt permeabilitása; nevezetesen hogy a működés alatt átjárhatóbb a plasmahártya, mint a pihenés, állapotában. Pl. HARVEY¹⁶ kimutatta, hogy a tengeri állatok petéi natronlúgnak átjárhatóbbak a barázdálódás alatt mint előtt. LEPESCHKIN¹⁷ szerint a növényi sejtek világosságban kaliumnitratnak és konyhasónak átjárhatóbbak, mint sötétben. Szűcs¹⁸ szerint ezt a világosság alatt keletkező H_2O_2 okozza, mely növeli a vas sók permeabilitását is. HÖBER¹⁹ szerint a CO_2 befolyásolja a vörösvérsejtek átjárhatóságát. HÖBER ezért megkülönböztet physikai permeabilitást, mely a lipid oldékonyságon alapszik és egy ismeretlen mechanismusu physiologiai permeabilitást.

Egyesek az utóbbit úgy próbálják magyarázni, hogy azok a tápanyagok, melyekre a sejtnak éppen szüksége van, előbb synthesssel lipidban oldékonnyá tételnek, hogy a sejtbe a lipid hártyán át bejuthassanak. Mások főleg arra is gondolva, hogy a víznek is be kell jutnia, a plasmahártyát mosaik szerűen összeálló lipid és protoplasma részecskékből képzelik, az utóbbi részecskéken át történik szerintük a víznek s tápanyagoknak diosmosissa.

Bármilyen termékenynek és a tudomány fejlődésére üdvös hatásúnak is bizonyult valamely theoria, mint ahogy ezzel a lipid elmélet joggal büszkélkedhetik; mégis helyesebb nem ragaszkodni hozzá göresösen, mihelyt sok ténnyel ellentétbe kerül s sok segédhypothesis-sel való támogatásra szorul.

I. A narkosis Meyer-Overton-féle lipid elmélete.

1. Közvetlen bizonyítékok.

Alig hogy felfedezték az aether és chloroform bódító hatását, feltűnt a narkosis lényegét megfejtteni igyekezők előtt, hogy mindkét anyag a zsíradékoknak kiváló oldószere.

*Bibra és Harless*²⁰ néhány kísérletben összehasonlítva az aetherrel altatott

¹⁶ HARVEY: Journ. of. exp. Zoology. 1911. Höber után cit.

¹⁷ LEPESCHKIN: Ber. d. deutsch. botan. Gesell. 1908. Höber után cit.

¹⁸ Szűcs: Jahrb. f. wissensch. Botanik. 1913. Höber után cit.

¹⁹ HÖBER: Pflügers Archiv. 1904. 101. k. 627. ●

²⁰ BIBRA u. HARLESS: Über die Wirkung des Schwefelaethers.

állatok agyának és májának súlyát a normalis állatokéval, azt tapasztalták, hogy az altatás következtében az agy súlya csökken, a májé nő. Ebből arra következtettek, hogy az aether az agyból kioldja a zsírnemű anyagokat, amelyek aztán a májban rakódnak le. A narkosis okát a lipidok kioldásában keresték. Ma már kétségtelen, hogy kísérleteik tévesek voltak, mert hiszen a narkosis alatt a vér olyan hígításban tartalmazza az aethert, hogy ez a híg vizes aether oldat az agy lipidokat egyáltalán nem oldhatja ki. Másfelől a narkosis jellegzetes tulajdonsága a gyors reversibilitás, vagyis a bódulat azonnali megszűnése, mihelyt az altatószer töménysége a vérben bizonyos minimum alá süllyed, nem lenne lehetséges ha az agyból tényleg kioldódnának a lipidok.

HERMANN²¹ kimutatva, hogy az aether és chloroform haemolytikus hatása a vörsejtek lecithin-cholesterinjének feloldásán alapszik, a narkosisal párluzamba állítja ezt a folyamatot s ennek lényegéül az agy protagonjának megtámadását jelöli meg.

Ezen tapogatódzások, sejtések után a narkosis lipid theoriáját H. H. MEYER²² és E. OVERTON²³ egymástól függetlenül egy időben (1899—1901) fejtették ki. Szerintük minden vegyileg közönbös szer, amennyiben zsírban és zsírszerű anyagokban könnyen oldódik s amellet vizben sem teljesen oldhatatlan, a sejtekbe igen gyorsan behatol és narkosist okoz. A hatásuk főleg abban áll, hogy a sejtek lecithin-cholesterin szerű anyagaiban feloldva, azok physikai tulajdonságait úgy változtatják meg, hogy többé azok a normalis s a sejtre nélkülözhetetlen, működésüket nem folytathatják. Ezért valamely indifferens bódító viszonylagos erőssége egyrészt az agy lipidokban, másrészt a vérplasmában, tehát vízben való oldékonyságától függ. Annál erősebb hatású, vagyis annál csekélyebb töménységben bódít, mennél jobban oldódik a zsírnemű anyagokban s mennél rosszabbul vízben. *Vagyis a narkoticus hatás erőssége az olaj és víz közötti megoszlási coefficientstől függ, azzal arányos.*

OVERTON 8 éven át (1890—1898) foglalkozott rendszeresen a szerves vegyületek bódító hatás erősségének megállapításával. Legtöbb kísérletét *béka porontyon* (ebihal) végezte: különböző töménységű oldatba téve ezeket, *megkereste azt a leghigabb oldatot, mely még bódulatot okoz.* Ugyanaz a concentratio van az állat vérében is, mert a bódító szerek a kopolyukon keresztül igen gyorsan jutnak be a vérbe s így a concentratio különbség hamar kiegyenlítődik.

Nagyobb állatoknál belsőleg adva, vagy akár vérbefecskendezve is a bódító szert, a vérben levő concentratiót nem számíthatjuk ki, mert ez a felszívódás és kiválasztódás gyorsaságától és arányától függ. Emlős állatoknál leghelyesebb a gázalakú bódítószert ismert töménységben tartalmazó levegőt belehelteni, mert ilyenkor a vér concentratioja kiszámítható a narkoticum partialis nyomásából, absorptios coefficientsebből és a hőmérsékletből. Minthogy pedig a folyadékok gáz elnyelése ala-

²¹ HERMANN: Archiv f. Anat. u. Physiologie. 1866.

²² H. H. MEYER: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1899. 42. k. 109. 1.

²³ OVERTON: Studien über die Narkose. Jena. 1901.

esonyabb hőmérsékleten nagyobb mint magasabb hőmérsékleten; a hidegvérű állatok pl. békák a chloroformnak vagy aethernek alacsonyabb partialis nyomásánál alszanak már el, mint a melegvérű állatok. De azért a bódító szer concentrációja a vérben mindkét állatnál egyforma.

A *megoszlási coefficient*st úgy szokták *meghatározni*, hogy a bódító szert bizonyos mennyiségű vízben oldják és ugyanannyi térfogatú tisztított olajjal hosszasan összerázzák és a folyadékok szétválása után a víz bódító szer tartalmát megméri a vegyület természetének megfelelő módon.

Ha a vegyületet összerázás előtt a víz a mennyiségben, azután pedig b mennyiségben tartalmazza, akkor a megoszlási coefficient $\frac{\text{olaj}}{\text{víz}} \frac{a-b}{b} = Q$ Ha az olaj (V_o) és víz (V_v) térfogata különböző, akkor $Q = \frac{V_v}{V_o} \frac{a-b}{b}$.

Gyakran, különösen illékony anyagoknál nehéz a vízben levő concentrációt az összerázás után pontosan meghatározni. Ilyenkor a fagypontra leszállításának, az oldat tensiójának, capillaraktivitásának mérését, N-tartalmú anyagoknál KJELDAHL módszerét, hol lehet titrálást stb. használnak. Lehet azonban biologicus úton, a bódító erősségnek mérésével, békaporontyokon is a concentrációt meghatározni.

OVERTON csak kevés esetben határozta meg direkt a megoszlási coefficientst, többnyire megelégedett a bódító szer oldékonyságának egyrészt vízben, másrészt az olajban való megmérésével. Az I. táblában az olajjal minden arányban keveredő anyagok vannak összeállítva; ezeknél szépen látszik, hogy minél kevésbé oldódnak vízben, tehát minél inkább esik a megoszlási coefficient az olaj javára, annál erősebb a bódító hatás, annál higabb oldat szükséges belőlük. Az acetone kivételt képez, amennyiben olajban rosszul oldódik s mégis elég erős bódító hatású.

I. TÁBLÁZAT.

Anyag neve	A bódításhoz szükséges töménység		Oldékonyság	
	1 súlyrész hány súlyrész vízre	g-Molekulában 1 literre	vízben	olajban
Aceton	60	0.26	∞	kevésbé
Methylaethylketon . .	150	0.9	5	∞
Diaethylketon	400	0.029	20	∞
Methylpropylketon . .	600	0.019	25	∞
Aethylacetat	400	0.03	15.2	∞
Aethylpropionat . . .	800—1000	0.0098—0.012	50	∞
Aethylbutyrat	2000	0.0043	190	∞
Aethylisobutyrtat . . .	1500	0.0057	140	∞
Aethylvalerianat . . .	4000	0.0019	500	∞
Amylacetat	4000	0.0019	500	∞

Úgy látszik, hogy ez a tábla szépen igazolja RICHET²⁴ szabályát, hogy a vegyületek amál erősebb bódítók, minél kevésbé oldódnak vízben. Ő azonban a fétel másik felét, az olajban való oldékonyság befolyását még nem vette észre. Ezért szabálya nem is általános érvényű, pl. a vízben nehezen oldódó methylurethan gyengébb hatású, mint az igen könnyen oldódó aethylurethan.

A II. tábla BAUM²⁵-től, — MEYER tanítványától — a III-ik tábla ECKHOFF²⁶-től, a IV. OVERTON-tól származó megoszlási coefficientseket tüntetik fel; a bódító hatásnak ettől való függése mindegyikben szépen látszik.

A II. táblában a trional és tetronal fordított helyzetű, a narcoticus concentrációjukban mutatkozó csekély, a kísérleti hibán belül eső különbségen alapszik. A III. táblában már nagyobb rendellenességek mutatkoznak: így pl. α -bromisobutyrylearbamid az öt a megoszlási coefficientse szerint megillető negyedik hely helyett a 7-iken; viszont a valeryanylearbamid a 10-ik helyett a 6-ikon van. A IV. táblában pedig a chloralhydrat sokkal erősebb hatású, mint ahogy a megoszlási coefficientisének megfelelne.

Homolog sorokban a bódító erő a szén lánc hosszúságával arányosan nő, pl. methyl- < aethyl < propyl- < butyl- < amyl-alkohol. Hasonlóképen nő a megoszlási coefficientis is, de azért az összefüggés nem quantitativ, pl. a butylalkohol megoszlási coefficientise 180-szor nagyobb, mint a methylalkoholé, ellenben a bódító ereje csak 6 szor.

II. TÁBLÁZAT.

Anyag neve a megoszlási coefficientis sorrendjében	Megoszlási coeff.	Narcoticus concentratio g. Mol p. liter	Coeficiens \times concentr.	Sorrend a hatás-erősség szerint
Trional	4.46	0.0018	0.0080	2
Tetronal	4.04	0.0013	0.0052	1
Butylchloralhydrat	1.59	0.0020	0.0032	3
Sulfonal	1.11	0.0060	0.0066	5
Bromalhydrat	0.66	0.020	0.0013	4
Triacetin	0.30	0.010	0.0030	6
Diacetin	0.23	0.015	0.00345	7
Chloralhydrat	0.22	0.020	0.0044	8
Aethylurethan	0.14	0.040	0.0056	9
Monacetin	0.06	0.050	0.0030	10
Methylurethan	0.04	0.40	0.016	11.

²⁴ RICHET: Compt. rend. Soc. Biol. 1893. 75 l. OVERTON után cit.

²⁵ BAUM: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. 42. k. 119. lap.

²⁶ ECKHOFF: U. o. 1907. 57. k. 34. lap.

III. TÁBLÁZAT.

Megoszlási coefficiens	Sorrend a coefficiens szerint	Sorrend a hatékonyság szerint	Narkotikus concentratio g. Mol pr. liter	Coefficiens × concentr.
1:90	1	Methylaethylbromacetylcarbamid .	0:00033	0 000627
1:33	2	α-Bromisovalerianylearbamid, . . .	0:0005	0 000365
1:05	3	α-Jod " " "	0:00092	0:000966
0:78	5	α-Chlor " " "	0:001	0 00078
0:6474	8	α-Bromvalerianylearbamid	0:001	0:0006474
0:487	10	Valerianylearbamid	0:0011	0:000054
0:9263	4	α-Bromisobutyrylcarbamid.	0:0025	0:0023156
0:3718	11	α-Brombutyrylcarbamid	0:0028	0:001041
0:63	9	α-Bromisovaleriansavamid	0:005	0:00315
0:689	7	Isovalerianylearbamid	0:007	0:004823
0:71	6	α-Bromisovajsavamid	0:025	0:01775
0:24	12	α-Bromvajsavamid	0:03	0:0072

IV. TÁBLÁZAT.

Anyag neve a megoszlási coefficiens sorrendjében	Megoszlási coefficiens	Narkotikus concentratio g. Mol p. liter	Coefficiens × concentr.	Sorrend a hatékonyság szerint
Chloroform	30—33	0:0014	0:0420—0:0462	1
Acetal	8:0	0:012	0:096	3
Isobutylalkohol	6:0	0:045	0:270	5
Aether sulf.	4—5	0:05—0:07	0:225—0:315	6
Aethylformiat	4:0	0:07	0:28	8
Paraldehyd	3:0	0:025	0:075	4
Amylenhydrat	1:0	0:057	0:057	7
Chloralhydrat	0:22	0:0051	0:00112	2
Tertiaerbutylalkohol	0:176	0:13	0:0218	9
Propylalkohol	0:125	0:11	0:01375	10
Aethylalkohol	0:033	0:3	0:0099	11

Ha a bódító hatás csakis a megoszlási coefficientstől függne, akkor a narkoticus concentratio és a megoszlási coefficient szorzatának állandó értéket kellene adnia. Tekintve azonban, hogy úgy a bódító hatástöménység megállapítása, mint a megoszlási coefficient mérése sok kísérleti hiba miatt teljesen pontosan nem történhetik, megelégedhetünk azzal is, ha a kettő szorzata ugyanazon nagyság sorrendbe tartozó számokat ad.

Tényleg a legtöbb esetben ez a szorzat 0·001—0·009 között van így a II. táblában levőknél, kivéve az első hármat és a két utolsót. Vannak azonban olyanok, melyeknél ez a szorzat tízszer nagyobb 0·01—0·09 között van, (pl. chloroform, paraldehyd és az alkoholok) sőt olyanok is, melyeknél ez 0·2—0·3 (aether, aethylformiat), viszont másoknál e szorzat igen kicsi pl. methylaethylbromacetylcarbamidnál csak 0·00062, úgy, hogy ennél a szorzat értéke 460-szor kisebb, mint az aethylformiatnál, ahol 0·28.

Ezeket a kivételeket lehet egyrészt azzal magyarázni, hogy egyes anyagok a sejtlipoidban másképp oldódhatnak mint az olajban, melyre a megoszlási coefficientsek vonatkoznak, másrészt az is valószínű, hogy némely anyag nemesak mint indifferens bódító hat, nemcsak a lipoidokkal lép kapcsolatba, hanem a sejt protoplasmának más anyagaival is és ezért hatása erősebb a kelleténél.

Ezért van szükség a bódító szerek megoszlásának a sejt és környezete között való közvetlen mérésére is: HEDIN²⁷ meghatározta, hogy mennyire szállítja le valamely vegyület a vérsavó fagypontját: *a*) ha azt 200 cm³ vérben keveri s egy idő múlva, miután a vértetekbe való behatolása megtörtént, a vérsavót centrifugálással elválasztja és *b*) ha egyenesen a vérsavóhoz keveri. Az adataiból a következő képlet segítségével kiszámíthattam a megoszlási coefficientst $Q = \frac{Vb - (V-u)a}{ua}$

hol *V* az egész térfogatot, *u* a vörös vértetek térfogatát, *a* és *b* a fagypont leszállítást jelenti. HEDIN adatai szerint a methy-, aethyl-, propyl-, butyl-, amylalkohol coefficientse esekély ingadozással mind 1·0-nek bizonyult, pedig ezen homolog sorban a bódító erő és a haemolyticus hatás erősen nő. A chloralhydrat és aceton megoszlási coefficientse 1·18 és 1·8, pedig az olaj és víz között csak 0·22, illetve 0·19. Ez a nagy eltérés eléggé magyarázza, hogy mért erősebb a számítottnál a bódító hatásuk. Az aether coefficientse 2·8, olaj és víz között 4·5, tehát elég egyforma.

²⁷ HEDIN: Pflügers Arch. f. Physiolog 1897. 68. k. 304. 1.

WARBURG és WIESEL²⁸ hasonló meghatározásaiban a methyl-aethyl-propyl-butyl és amylalkohol megoszlási coefficientense 0·88, 0·86, 0·87, 0·9, 1·0, tehát egy kevéssel nő. A methylphenylketoné 2, a methylurethané 0·88, a butylurethané 1·05, a phenylurethané 2·8. A thymolé pedig a vizsgált concentratio szerint igen különböz: 0·0032%-nál 15, 0·0062%-nál 9, 0·012%-nál 2, itt valószínűleg az oldódás mellett *adsorptio* is történik (l. alább). Bár e meghatározások eléggé jól megegyeztethetők a lipid theoriával, mégis tekintve, hogy a vörösvértetek ABDERHALDEN²⁹ szerint csak $\frac{1}{2}\%$ lipidot tartalmaznak, *nagyon szükséges nagyszámu megoszlási coefficientiensnek az agy sejtek és serum, továbbá az agy lipidok és serum között való meghatározása is.*

A lipid theoria legfontosabb és legszellemesebb bizonyítékát H. MEYER³⁰ szolgáltatta, mikor kimutatta, hogy azoknál az anyagoknál, melyeknél a megoszlási coefficientens a *hőmérséklet emelkedésével csökken* (salicylamid, benzamid, monacetin) azzal arányosan csökken a *bodító hatás is*, viszont azoknál, melyeknél a hőmérséklet emelkedésével a *megoszlási coefficientens nő* (aethylalkohol, choral, aceton) erősbödik a *bodító erő is.* (V. Tábla).

V. TÁBLÁZAT.

Anyag	Narkoticus concentratio a normal oldat higitásában		Megoszlási coefficientens		Concentr. X Coefficientens	
	3° C-nál	30° C-nál	3°-nál	30°-nál	3°-nál	30°-nál
Salicylamid	1:1300	1:600	2·23	1·40	0·0017	0·0023
Benzamid	1:500	1:200	0·67	0·43	0·0013	0·0021
Monacetin	1:90	1:70	0·093	0·066	0·0013	0·0009
Aethylalkohol ...	1:3	1:7	0·024	0·046	0·0080	0·0065
Chloralhydrat ...	1:50	1:250	0·053	0·236	0·0010	0·0008
Aceton	1:3	1:7	0·140	0·195	0·047	0·0264

A concentratio és a coefficientens sorozata itt is a kísérleti hibán belül állandó.

(E kísérlet bizonyító erejével alább még foglalkozunk.)

²⁸ WARBURG és WIESEL: U. o. 1912. 144. k. 412. l.

²⁹ ABDERHALDEN: Lehrb. d. physiolog. Chemie. 1915. III. kiad. 923.

³⁰ H. MEYER: Arch. f. exp. Path. 1901. 46. k.

2. Közvetett bizonyítékok.

A lipid theoriát számos *közvetett bizonyíték* is támogatja. Így azok a vizsgálatok, amelyek a *bodító szereknek a szervezetben való eloszlásával* foglalkoznak.

Már POHL³¹ kimutatta, hogy a vérplasma kevesebb (1:2·5—4) chloroformot tartalmaz, mint a vörösvértestek, melyek stromájában sok lipid van. Mély narkosisban szerinte a kutya vére 0·015%, az agy pedig 0·0418% chloroformot tartalmaz. A chloroformnak eloszlását a szervezetben újabban NICLOUX³² vizsgálta behatóan. Mély narkosisban a vér 0·064%, a nagy agy 0·054%, a gerinc és nyúl-fagy 0·080%, a máj 0·052%, vese 0·046%, izom 0·037%, a zsírszövet 0·068—0·132% chloroformot tartalmazott, a különbségek nem nagyok, a vér és az agyon kívül főleg a zsírszövetben volt sok narcotium; az utóbbi mintegy vetélkedik a központi idegrendszerrel.

Ha az állat testében a zsírszövet és a szervek zsirtartalma az állat éhezése következtében megfogy, az agy lipid tartalma pedig nem csökken, akkor a bódító eloszlása a szervezetben megváltozik, kevesebbet fog belőle megkötni a zsírszövet s több jut az agyba. Ezért *ugyanaz az adag bódító*, természetesen a testsúlyra számítva, *mélyebb narkosist okoz az éhezett, lefogyott állaton, mint a normalison*. Viszont fordítva a rendesnél kövérebb állatoknál gyengébb hatásúnak kell lennie.

MANSFELD GÉZA³³ ezen megfontolások alapján hasonlította össze néhány bódító hatását nyúlakon éhezés előtt és után. A morphin, chloralhydrat és paraldehyd a lefogyott állatokon sokkal erősebben hat, ellenben az alkohol és urethan hatását az éheztetés nem fokozza. Az utóbbiak megoszlási coefficientense tulságosan kiesiny, ezért belőlük a zsírszövet nem köt meg olyan jelentékeny mennyiséget, hogy az a bódító hatás erősségét lényegesen megváltoztathassa.

MANSFELD és FEJES³⁴ kimutatták, hogy az éhező állatok agya tényleg több chloralhydratot tartalmaz, mint a normalisé és hogy az alkohol bódulat alatt ilyen különbség a lefogyott és normalis állat között ninesen.

A chloral viselkedéséből azonban nem lehet általános érvényű következtetést levonni, mert a chloral többi bódítótól lényegesen

³¹ POHL: Archiv f. exp. Path. 1891. 28. k. 238. l.

³² NICLOUX: Les Anesthésiques généraux. Cit. Gottlieb-Meyer Pharmakologijából.

³³ MANSFELD. Archiv. intern. de Pharmacodyn. 1905. 15. k. 467. l.

³⁴ MANSFELD és FEJES: U. o. 1907. 17. k. 347. l.

eltérően viselkedik, ugyanis a bódító hatása sokkal erősebb, mint a mennyi az alacsony megoszlási coefficientének (0.22) megfelelően. MANSFELD kísérleteiben is az agy 17—18-szor annyi chloral tartalmazott, mint a szervezet többi része, tehát a megoszlási coefficientnek megfelelő mennyiségnél jóval többet. Szerinte az agy lipoidnak specifeus chloral oldó képessége van. OVERTON³⁵ pedig arra gondol, hogy a chloral nem csak a lipoidok, hanem a protoplasma fehérjéje is megkötheti.

Minthogy a közönséges zsírok kevésbé kötik meg a chloral, azért ezeknek a megszorodása a chloral hatékonyságát kevésbé gyengítheti. Így magyarázható CLOETTA³⁶ az a tapasztalata, hogy a mesterségesen meghízalt nyúlakra, melyek a rendesnél mintegy 28%-al több zsirt tartalmaztak, a chloral nem hatott gyengébben.

A kérdés tehát még nincs véglegesen elintézve, szükséges lenne néhány typicus indifferens bódítónak szervezetben való megoszlását összehasonlítani a rendes, lefogyott és meghízalt állatokon. Általában az egész lipoid theoria nagyon érzi annak a hiányát, hogy narkoticumoknak a vér és agy lipoidok közötti megoszlási coefficiente csak igen kis számú esetben van meghatározva. Az olaj és víz között meghatározott megoszlási coefficient ezt nem pótolhatja, hiszen a chloroformnál ez 30—33, s mégis az agy alig tartalmaz több chloroformot, mint a vér s legfeljebb 2-szer annyit, mint a zsirszegény izom, viszont az agy a chloralból kelleténél sokkal többet köt meg.

Ha a bódítókat zsirban oldva pl. tejjel keverve adjuk, akkor ez a felszívódásukat késlelteti, mert a zsiros oldatból a bódítók nehezen hatolhatnak át a vérbe, mint vizes oldatba; ezért hatásuk nagyon meggyengül vagy megszűnik. Ezt mutatta ki SALZMANN³⁷ a paraldehydre, amyalkoholra és aethylalkoholra vonatkozólag.

NERKING-nek³⁸ sikerült *lecithinemulsio vérbefecskendezésével mély chloroform narkosist megszüntetni*, nyilván a lecithin kivonta a bódítót a sejtől s magához rögzítette.

3. Hatás és vegyszerkezet.

A lipoid theoriával sok olyan empyrikus megfigyelést is meg lehet magyarázni, amelyből a hatás és vegyszerkezet közötti szoros össze-

³⁵ OVERTON: Narkose. 109. l.

³⁶ CLOETTA: Arch. intern. de Pharmacodyn. 1907. 17. k. 1. l.

³⁷ SALZMANN: Arch. f. exp. Path. u. Parm. 1912. 70. k. 233. l.

³⁸ NERKING: Münchener. med. Wochenschr. 1909. 29. k.

függésére, bizonyos atom csoportok specifikus bódító hatására szoktak következtenni.

MERING és SCHNEEGANS³⁹ figyelmeztettek arra először, hogy valamely vegyület *annál erősebben bódít, minél több aethylgyököt tartalmaz.* Pl. a trimethylcarbinolnál $(\text{CH}_3)_3\text{-COH}$ erősebb, a dimethyl-aethylcarbinol $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)_2\text{-COH}$ s legerősebb a triaethylcarbinol $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{-COH}$. Az aethylgyök szerepe szépen látszik a sulfonoknál is. A dimethylsulfon-dimethyl-methan $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ hatástalan, megoszlási coefficientense BAUM szerint 0.106. A dimethylsulfon-diaethyl-methan $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ a sulfonal bódító hatású, de hatékonyságát még fokozhatjuk, ha a methylgyökeket egy, illetve két aethylgyökkel helyettesítjük s így a trionalt és tetronalt kapjuk. A megoszlási coefficientensük (I. II. tábla 283. l.) hasonlóképen nő.

Fokozza a bódító hatást a halogenekkel való substitutio is, pl. a methan hatékonysága nő a bevitt Cl atomok számával: $\text{CH}_4 < \text{CH}_3\text{Cl} < \text{CH}_2\text{Cl}_2 < \text{CHCl}_3 < \text{CCl}_4$. Hasonlóképen fokozza az isovale-ryanyl-carbamid hatását a halogenezés. (I. IV. tábla 284. l.)

Mindezek a vegyi változások az anyag physikai tulajdonságait a megoszlási coefficientenset is befolyásolják s így a lipoid theoria hívei szerint csak közvetve okozzák a bódító hatás fokozódását. A vegyiszerkezet és physikai tulajdonságok azonban olyan szorosan összefüggnek egymással, hogy valóban meddőnek látszik az a fölött való vitatkozás, hogy melyiknek van döntő szerepe a hatásban. — Kétségtelen, hogy a vegyületnek kell bizonyos physikai tulajdonságainak lennie, hogy felszívódhasson, a sejtbe bejuthason s így hathason, viszont az is bizonyos, hogy vegyiszerkezetnek is nagy szerepe van hatásban, mert a vegyiszerkezet és hatás közötti összefüggés tanulmányozásával s az ezekből levont következtetések segítségével már sok új narkoticum synthesise sikerült.

4. Vitalfestés.

A lipoid theoriát kezdetben igen jól támogatták azok a kísérletek, amelyekkel az anilin festékek eloszlását a szervezetben, az elősejtek festődékenységét, a *vitalfestést* vizsgálták.

Már jóval a lipoid elmélet felállítása előtt tapasztalta EHRLICH PÁL⁴⁰ a klasszikus vitalfestési kísérleteiben, hogy azok a basicus festékek, melyek a központi idegrendszeret megfestik, a zsirszövetben is felhalmozódnak. Ha azonban a sulfosav gyök bevitelével átalakí-

³⁹ MERING és SCHNEEGANS: Therapeutische Monatshefte 1892. 327. l.

⁴⁰ EHRLICH: Therapeutische Monatshefte 1887. Festschrift f. Leyden 1898.

totta ezeket savanyú festékekké, akkor sem az idegrendszert, sem a zsírszövetet nem festették meg. Tehát a *festékek*nél a *neurotrop és lipotrop tulajdonság együtt jár.*

Sok mérges vegyület is elveszti mérgeességét és neurotrop tulajdonságát, ha sulfosavas vegyületté alakítjuk, pl. a phenol és a morphin kénsavasestere nem mérges. Általában a savi tulajdonság a vegyület hatékonyosságát többnyire gátolja, az erősen lúgos vegyületeknél pedig a savi gyök bevitelével csökkentve, a lúgos-ságot leszállítjuk a mérgeességét pl. anilin és acetanilid.

Míg Overton vitalfestő kísérletei az elméletének fontos támasztékául látszottak szolgálni, amennyiben csak a lipidokban oldódókkal sikerült a vitalfestés, addig a későbbi vizsgálók, kik a lipid-elmélet helyességét előszeretettel éppen vitalfestő kísérletekkel igyekeztek támogatni vagy megdönteni, ismételten találtak *festékeket, melyek lipid oldékonyságuk ellenére a sejtekbe nem hatoltak be* és fordítva olyanokat is, melyet vitalfestettek, jóllehet lipidokban nem oldottak.

RUHLAND⁴¹ és GARMUS⁴² vizsgálatai szerint az olajban oldodnak és nem festenek: R. és BB. baseli kék; B. és 4R. Victoria kék; éj kék (Nachtblau) nevű basicus festékek, továbbá a következő sulfosavas festékek: Echtrot A. Tuehrot 3GA és a carboxyl gyököt tartalmazó erythrosin, rose bengale, cyanosin, gallein. Viszont olajban nem oldodnak a mégis festenek: a I. krist. methylen zöld, methylen-zöld, thionin, methylenazur nevű basicus festék.

Sok sulfosavas festék is vitalfestő képességű, ezek ellentétben a basicus festékekkel az állati sejtek közül csak néhány fajtát festenek meg, így a fibroblastokat a máj capillarissok endotheljét — a KUPFFER-féle csillag sejteket —, a csontvelőt, mellékvesét, lép endotheljét és a vese kanyarulatok húgyesatornáinak hámát; az idegsejteket nem.

SCHULEMANN⁴³ beható vizsgálatai szerint sulfosavas anilin festékeknel a vitalfestő képesség sem a vegyi szerkezettel, sem a lipid oldékonysággal nem függ össze. A diffusio gyorsaságuk szabja meg szerinte a vitalfestő képességüket: azok, amelyek lassan diffundálnak, csak a befecskendezés helyén festenek, minél nagyobb a diffusio gyorsaság, annál gyorsabb és kifejezettebb a vitalfestés. A sulfosavas festékek semikolloidok, vagyis az oldatuk részben kolloid, részben nem kolloid (krystalloid) oldatok tulajdonságait mutatja. Tiszta állapotban a festékek elektrolytok gyanánt vannak oldva, ha azonban idegen elektrolytokkal szennyeződnek, ha hosszabb ideig állanak, a molekulák polymerizálódnak s az oldat mindinkább kolloid jellegűvé válik. A diffusio gyorsasága már most annál nagyobb, minél kisebbek a festék molekulák, minél jobban vannak dissocialódva. Tehát mennél kevésbé hajlamos a festék molecula a polymerizálódásra, annál gyorsabban diffundál és fest, minél jobban polymerizálódik, annál rosszabbul s las-

⁴¹ RUHLAND: Biochem. Zeitschrift 1913. 49. k. 591. l.

⁴² GARMUS: Zeitschr. f. Biologie 1912. 58. k. 185. l.

⁴³ SCHULEMANN: Biochem. Zeitschrift, 1917. 80. k. 1.

sabban fest s végül a teljesen kolloid festékek épen úgy mint a kolloidalis fémoldatok nem diffundálnak, nem is festenek.

STECKELMACHER ⁴⁴ kettős vitalfestési kísérletei is a lipoid elmélet ellen szólnak.

5. Oldódás vagy adsorptio?

LOEWE ⁴⁵ vizsgálatai azt is kétségessé tették, hogy vajjon a bódítószerek tényleg oldodnak-e a sejtek lipoidanyagában. Ő igen valószínűnek tartja, hogy a bódítók csak kolloid állapotban levő lipoid részecskék felületéhez tapadnak, absorbealodnak s nem oldodnak.

Kísérleteiben methylnékék vizes oldatát különböző agylipidok (lecithin, cerebrin, cephalin) chloroformos oldatával rázta össze. (A chloroform kevésbé oldja a methylnékéket.) Azután meghatározta, hogy a lipoidos oldatba mennyi methylnékék ment át. Kísérleteiben nemesak egy töménységben határozta meg a methylnékék megoszlását, mint BAUM és mások a bódítóknál szokták, hanem többféle töménységben. S azt tapasztalta, hogy a megoszlási coefficiens nem olyan állandó, minőnek a HENRY-féle törvény megkívánná, hanem minél hígabb concentratioba határozta meg, annál nagyobb coefficienszt kapott, vagyis a hígabb methylnékék oldatból a lipoid oldat viszonylag jóval többet vesz fel, mint a töményből. Ha a különböző töménységnél meghatározott coefficienseket coordinata rendszerben felrajzolja, akkor a kapott görbe nagyon hasonlít az adsorptios isothermákhoz; s ő tényleg kimutatja, hogy az adsorptiora érvényes FREUNDLICH ⁴⁶-féle képlet: $\frac{x}{m} = a c^{1/n}$ alkalmazható, amennyiben az $1/n$ és a konstansok állandó értékeknek bizonyultak. Ebből következteti, hogy a bódítók is csak adsorbealodnak a kolloidalis lipoid részecskékhez.

LOEWE másik közvetett bizonyítéka annak a megállapítása, hogy a lipoidok, bódítószerekben oldva, a lyophyl kolloid tulajdonságait mutatják. Ezek pedig a lyophob kolloidoktól eltérőleg, az oldószerük egy részével szorosabb összeköttetésbe lépnek, azt megkötik.

HÖBER ⁴⁷ ezzel szemben joggal hangoztatja, hogy a megoszlási coefficiensek igen gyakran még a teljesen egyszerű, nem kolloidalis testek között sem állandóak, pl. az acetone megoszlása a víz és chloroform között nem állandó coefficiens szerint történik a különböző

⁴⁴ STECKELMACHER: Franfurter Zeitsch. f. Path. 1918. 21. k. 1. l.

⁴⁵ LOEWE: U. o. 1912. 42. k. 150. l.

⁴⁶ FREUNDLICH: Kapillarchemie. 1909. 92. l.

⁴⁷ HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle. 1914. 4. kiadás. 406. l.

töménységű oldatokban; pedig itt adsorptioról nem lehet szó. Sok esetben a physikochemia még nem tudja definiálni a megoszlásnál szereplő képleteket. Viszont WARBURG és WIESEL⁴⁸ (I. 286. l.) szerint a híg thymol oldatból a vörösvértesek sokkal többet vesznek fel, mint a töményből, amiből megint adsorptióra következtethetünk.

II. A capillaractivitás és narkosis.

1. A felületi feszültség.

Jóllehet a lipoid teoriát több oldalról meg lehet támadni, mégis az a bámulatos párhúzási, mely a bódító erő és megoszlási coefficientens között kétségtelenül feltalálható — a lipoid elmélet helyességének kétségbevonását mindaddig alig engedte meg, amíg ki nem derült, hogy a vegyületeknek nemcsak ez az egy tulajdonsága párhúzási a bódító erősséggel, hanem még más physikai tulajdonsága: a capillaractivitás is.

Valamely folyadék belsejében levő folyadékrészecskéket a cohäisio következtében minden oldalról vonzák a szomszédos részecskék; ez a *cohäisio erő* eléri a 1000 atmosphärat is. A folyadék felszínén levő részecskékre csak egyik oldalról, belülről hat a cohäisio erő, kívülről a folyadékot határoló másik phasis (levegő, vagy az előbbivel nem keveredő folyadék) részecskéi vonzák: ez az *adhäsio*. A felszínén levő részecskékre hat ezen két ellentétes erő eredménye, a befelé vonzás rendszeren sokkal erősebb lévén, a *felületi feszültségben*, a felületi energiában nyilvánul, amely a felszínt kisebbiteni igyekszik.

A phasisokat határoló felszínnek *adsorptio* képessége van, vagyis koncentracióbeli különbséget képes létrehozni. A határoló felszínen egyszer az oldott anyagok nagyobb töménységben halmozódnak fel, máskor nem.

GIBBS⁴⁹ és THOMSON vizsgálatai szerint mármost azokat az anyagokat, melyek a folyadék felületi feszültségét csökkentik, adsorbaltatnak, vagyis a felszínen halmozódnak fel, viszont azok az anyagok, melyek a felületi feszültséget növelik, a folyadék belsejében gyűlnek össze nagyobb töménységben. Így pl. LEWIS⁵⁰ szerint erősen capillaractiv glycocollsavas natrium a 0.25%-os oldatban a felszínen 40.3%-os töménységben halmozódik fel. Ennek magyarázata TRAUBE⁵¹ szerint a következő:

Azt a nyomást, melylyel valamely anyag a folyadékban, pl. vízben feloldódni igyekszik, amellyel a víz moleculáihoz vonzódik, tapad. TRAUBE tapadó nyomásnak „Haftdruck“ nevezi. Az anorganicus sóknál ez az erő nagy, ezeknek moleculái a víz belsejében igyekeznek felhalmozódni: a víz belsejében uralkodó nyomást fokozzák, tehát a felületi feszültséget is növelik. Ezzel szemben sok szerves vegyületnek

⁴⁸ WARBURG és WIESEL: Pflügers Archiv. 1912. 144. k. 465. l.

⁴⁹ W. GIBBS: Thermodynamische Studien. Leipzig 1892.

⁵⁰ LEWIS: Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 1910. 75. k. (Traube után cit.)

⁵¹ TRAUBE: Pflügers Archiv. 105. k. 541. l.; 123. k. 132. k. 140. k. 1913. 153. K. 276. l. Biochemische Zeitschrift 10. k. 42. k. 1913. 54. k. 317. l.

— alkohol, aether, keton, stb. — a vízben való tapadó nyomása csekély, ezek az anyagok a víz felszínére törekszenek, a víz belyomását s ezzel a felületi feszültségét csökkentik. Ezek a *capillaraktív anyagok*.

Ha illékony anyag van a vízben feloldva, az a víz felületéről annál gyorsabban fog elpárologni, annál nagyobb lesz a gáznyomása, minél nagyobb töménységben gyűl össze a víz felszínén, minél kisebb a tapadó nyomása, vagyis egyszerűen minél capillaraetivabb. Ha a víz egy másik folyadék phasissal érintkezik, akkor a capillaraetív vízben oldott anyag annál inkább fog a másik phasisba áthatolni, minél kisebb a tapadása (Haftdruck) a vízben és minél nagyobb a másik folyadékban. Ez az oka annak, hogy nem mindig érvényes a HENRI-féle törvény, mely szerint az anyagoknak a két phasis között, az azokban való oldékonyságuk arányában kell megoszlanok; pl. TRAUBE⁵² szerint a pikrinsav bár a toluolban jobban oldódik, mint a vízben, hig oldatok összerázásánál mind az utóbbiban gyűl össze, mert a tapadó nyomása az utóbbiban sokkal nagyobb, mint az előbbiben.

A tapadó nyomás egyenlő a capillaraetivitas reciprok értékével. TRAUBE⁵³ szerint ez az osmosis mozgató ereje, az osmosis-gyorsasága ezzel egyenesen a surlódással fordítva arányos.

Ha a vízes oldat növényi sejt protoplasmájával határos, mely vízből és colloidális fehérje anyagból áll, de csak kevés lipoidot tartalmaz, akkor a vízben oldott anyag annál könnyebben és nagyobb mennyiségben fog a sejt heterogen phasisú protoplasmájába átjutni, mennél kisebb a vízben a tapadó nyomása, vagyis mennél jobban eszkcenti a felületi feszültséget. Ha a sejt sok lipoidot tartalmaz, akkor tulajdonképpen a diosmosis nemcsak a vegyület vízben, hanem lipoidokban való tapadó nyomásától is függ s az osmosis nagyságát a két phasis felületi feszültségének különbsége szabja meg. Gyakorlatilag azonban legtöbbször az ilyen sejteknél is a diosmosis mértéke és a vízben való capillaraetivitas között szoros összefüggés található.

A *felületi feszültségét* vagy capillariméterrel *határozzuk meg*, mikor megmérjük a hajszálcsőben felemelkedett folyadék oszlop magasságát, vagy pedig egy állandó nagyságú köralakú felszínről lecsepegő csepp nagyságából számítjuk azt ki.⁵⁴ Az utóbbi célra TRAUBE két eszközt ajánl: a *stalagmometert*, amellyel megszámlálhatjuk egy bizonyos állandó térfogatú folyadékból keletkező cseppek számát, ennél a nagy felületi feszültségű folyadékok, pl. a víz cseppszáma alacsony és ez a felületi feszültség eszkkenésével arányosan nő; a *viscostagonometer* egy hosszú 500 mm-re beosztott cső, mely alul köralakú sima felszínben végződik, az erről lecsepegő csepp térfogatát a csövön mm-ekben olvassuk le. Ennél a víz cseppjének térfogata természetesen nagy s a felületi feszültség leszállításával arányosan kisebbedik.

A felületi feszültséget rendszeren folyadék-levegő között szokták megállapítani és többnyire felteszik, hogy ugyanolyan arányban eszkken a felületi feszültség víz és sejt között. Csakhogy LORÁNT OSZKÁR⁵⁵ gondos mérése szerint két folyadék közötti gyakran a felületi feszültség egészen másképp változik, mint folyadék és levegő között. Pl. az aether feszültsége vízzel szembe 38%-al, a chloroformé pedig

⁵² TRAUBE: Kolloidchemische Beihefte. 1912. 234 l.

⁵³ TRAUBE: Intern. Zeitschrift f. physik. chem. Biologie 1914. I. k. 265 l.

⁵⁴ Egyéb módszereket l. FREUNDLICH: Kapillarchemie 1909. 14. l.

⁵⁵ LORÁNT OSZKÁR: Pfügers Archiv. 1914. 157. k. 211.

csak 6%-al, kisebb mint levegővel szemben, a tetrachlormethané pedig 64%-al nagyobb. A felületi feszültséget tehát víz és sejt vagy a sejthez hasonló kolloid-gel között kellene mérni, de erre még nincs módszerünk.

2. A bódítók capillaractivitása.

TRAUBE vizsgálatai szerint az anorganicus sók, aminosavak, szénhidratok, egyszóval azok az anyagok, melyek a sejtekben csak lassan hatolnak be, nem capillaractivok; ellenben a sejtbe gyorsan bejutó anyagok mind erősen csökkentik a víz felületi feszültségét. Számos táblázattal bizonyítható, (I. VI. tábla) hogy a bódítóhatás és a capillaractivitás között épen olyan szoros összefüggés van, mint amilyent MEYER és OVERTON a megoszlási coefficientensre vonatkozólag talált.

VI. TÁBLÁZAT.

Anyag	Narkoticus concentratio g. mol pro lit.	$\frac{1}{4}$ mol-os oldat magas-sága a capillarimeterben	Oldékony-sága olajban: vízben
Víz		91.5 mm	
Methylalkohol	0.57	88.6	50 : ∞
Aethylalkohol	0.29	84.0	1 : 30
Aceton	0.26	80.85	kevésbé : ∞
Acetaldoxim	0.12	83.5	
Propylalkohol	0.11	74.0	1 : 8
Methyläthylketon	0.09	72.85	∞ : 5
Methylacetat	0.08	75.0	4 : 1
Aethylaether	0.07	67.2	45 : 1
Dimethyaethylcarbinol	0.057	54.5	∞ : 8
i-Butylalkohol	0.045	56.5	6 : 1
Aethylacetat	0.03	62.8	∞ : 15.2
Diaethylketon	0.029	58.2	∞ : 20.2
Paraldebyd	0.025	63.9	3 : 1
i-Amylalkohol	0.023	37.4	∞ : 2

A bódítószerek, pl. alkoholok nagyobb adagban a vértesteket oldják, ezt a hatást is a lipid oldékonyosságukra szokták visszavezetni. TRAUBE kimutatja, hogy a hämolysis a capillaractivitással is arányos. Már régebben megállapította, hogy homolog sorokban a capillaractivitás $1:3:3^2:3^3$ arányban növekedik, tehát a magasabb

homolog 3-szor capillaraectivabb, mint az alacsonyabb szomszédja. FÜHNER és NEUBAUER⁵⁶ szerint a methylalkoholnál az aethylalkohol 2:3-szor, ennél a propylalkohol 3:0-szor, ennél a butylalkohol 3:4 s így tovább erősebb vértestoldó hatású. Hasonlóképen nő OVERTON kísérleteiben az alkoholok bódítóhatása, FÜHNER⁵⁷ vizsgálataiban az alkoholok gátló hatása a tengeri sün barázdálódására, VERNON⁵⁸ kísérleteiben a veseoxydására való hatás stb.

A felületi feszültség nagy jelentőségét szépen bizonyítják CZAPEK⁵⁹ vizsgálatai, melyek szerint a növényi sejtekből az exosmosis akkor következik be, mikor a környező folyadék felületi feszültségét valamely anyag 0:68-ra szállítja le, a víz felületi feszültségét 1:0-nek véve. Az exosmosist előidéző legkülönbözőbb oldatok *isocapillarisok*. Kivétel csak néhány anyag: glycerin, chloral, acetonitril. KISCH,⁶⁰ CZAPEK tanítványa, szerint gombáknál az exosmosist még kisebb felületi feszültség 0:5 idézi elő.

A különböző anyagok bódító concentrációjú oldatának felületi feszültsége nagyon különböző. Ez amellettt szól, hogy a lipidoknak is nagy szerepük van a bódító hatásban. A bódító erő nemesak az anyag vízben való oldékonyságától (mint RICHER állította), nem is csak a vízben való capillaraectivitásuktól, vagyis a vízben való tapadó nyomásuktól függ, hanem a sejtek lipidjához való viszonyuktól is, ezt a függést lehet a lipidokban való oldékonyságban (MEYER-OVERTON), lehet a lipidokhoz való adsorptióban (LÖWE), végül lehet a lipidokban való tapadó nyomásban (TRAUBE) keresni.

Az az éles ellentét, amely a MEYER-OVERTON elmélete és TRAUBE felfogása között kezdetben fennállott, az utóbbi időben már lényegesen enyhült, mióta TRAUBE engedett a kezdeti merev felfogásából és elismerte a bódítószereknek a lipidokhoz való viszonyának a fontosságát is.

Legutóbb, úgy látszik, megint változott TRAUBE⁶¹ felfogása, mert azt tartja, hogy azért nem isocapillarisok a bódító oldatok, mert az anyag sejtbefutását a capillaraectivitással egyenesen, a surlódással pedig fordítva arányos. A narkosis azonban egyensúlyi állapot, így a surlódás növekedése legfeljebb kísérletetheti a narkosis beálltát, de az egyensúlyi állapotban eltolódást nem okozhat.

⁵⁶ FÜHNER és NEUBAUER: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907. 56. k. 333. l.

⁵⁷ FÜHNER: Arch. f. exp. Path.

⁵⁸ VERNON: Biochemisch. Zeitschr. 1913. 51. k.

⁵⁹ CZAPEK: Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 1910. 28. k. 480.

⁶⁰ KISCH: Biochem. Zeitsch. 1912. 40. k. 151 l.

⁶¹ TRAUBE: Intern. Zeitsch. f. physik. chem. Biologie. 1914. 275.

3. A lipid és capillaractivitás elmélet összehasonlítása.

A lipidelmélet legfontosabb érve, hogy a hőmérséklettel megváltozó megoszlási coefficienteknek megfelelőleg változik a bódító hatás is (l. 286. lap). Kérdés volt már most, hogy ezeknél az anyagoknál hogyan változik a hőmérséklettel a capillaractivitás. Ez irányban végzett meghatározásaim⁶² szerint az indifferens bódítóknál a hőmérséklet emelkedése a capillaractivitást mindig ugyanabban az irányban változtatja meg, mint a bódító hatást. Vagyis, amely anyagok hatása a hőmérséklettel nő, azok capillaractivitása is nő, s amelyeknél az előbbi gyengül, azoknál az utóbbi is csökken. Ezzel a lipid elméletnek ez a döntőnek tartott érve is elvesztette jelentőségét.

WARBURG és WIESEL⁶³ az élesztő gombákból acetonnal és aetherrel kioldották a lipidokat. Az ilyen különben teljesen rendesen dolgozó gombáknál a bódítószerek hatékonyságában ugyanaz a sorrend állapítható meg, mint amely a lipid tartalmú élesztőnél s általában minden más sejtnél is megtalálható. Itt pedig nem lehet arról szó, hogy a hatékonyság a MEYER-OVERTON-féle megoszlási coefficientstől függ, hiszen az aceton-aetherrel kivont élesztőben nincsen lipid, mely az anyagok megoszlását szabályozza, ellenben ezekre is érvényes lehet TRAUBE theoriája, mert a capillaractivitás nem függ a lipidoktól.

Az alábbi táblázat bizonyítja ennek érvényességét:

	Az aceton élesztő mű- ködését gátló oldat mol. conc.	Quotiens:	Isocapillaris oldatok mol. conc. (Traube szerint)	Quotiens:
Methylalkohol	5.0	1.4	1.40	2.8
Aethylalkohol.....	3.5	2.7	5.0	
Propylalkohol	1.3	2.4	1.6	3.1
Butylalkohol.....	0.54	2.3	0.46	3.2
i. Amylalkohol.....	0.23		0.14	

Az élesztőből kisajtott BUCHNER-féle zymasénál, tehát egy enzymmél is teljesen hasonlóan hatnak a bódítószerek. Itt is a rendes jellegzetes sorrendet kapjuk meg, vagyis a homolog sorban a szén-lánc hosszúságával nő az enzim működését gátló hatás.

MEYERHOF⁶⁴ az invertase működését gátló hatást vizsgálta igen

⁶² ISSEKUTZ: Biochemisch. Zeitsch. 1918. 88. k. 213. l.

⁶³ WARBURG és WIESEL: Pflügers Archiv. 1912. 144. k. 465.

⁶⁴ MEYERHOF: Pflügers Archiv. 1914. 157. k. 307. l.

behatóan. 30%-os gátlást okozó mol. koncentrációk szerinte pl. a következők: methylalkohol 3·0, aethylalkohol 1·5, propylalkohol 0·50, isobutylalkohol 0·31. A quotiens, amelylyel a hatás emelkedik (2, 3, 1·6) nagyjából ezeknél a folyamatoknál is 3.

Nemcsak az élősejtek és enzymek működését befolyásolják a bódítószerek a capillaraaktivitásuk arányában, hanem egyszerű vegyi folyamatokat is.

Igy BIGELOW⁶⁵ szerint a natrium sulfit levegőn való oxydatioját a bódítószerek gátolják, a hatékonyságuk sorrendje megegyezik a capillaraaktivitásuk sorrendjével BREDIG és BERNECK vizsgálatai szerint hasonló sorrendben gátolják a platin kolloid okozta H₂O₂ bomlást. Ujabban WARBURG⁶⁶ tanulmányozta behatóan a bódítószereknek ilyen egyszerű vegyfolyamatoknál való viselkedését.

Az állati szén 38° C-nál az oxalsavat oxydálja, ennek az oxydatiónak a gyorsaságát a bódítószerek épen úgy meglássítják, mint a sejtekben lefolyó oxydatiot (l. a következő fejezetet). A methylurethan gyengébben hat, mint az aethyl-, ez gyengébben hat, mint a propylurethan. Tehát itt is érvényesül a szabály, hogy homolog sorban a hatékonyság a lánc hosszúságával nő.

MEYERHOF⁶⁷ megint a BREDIG-féle platinsol katalysisre való hatást vizsgálta behatóan, itt is a bódítószerek gátlóhatása a jellegzetes sorrendben nőt.

A capillaraactiv anyagok ezen tulajdonságuk arányában befolyásolják más anyagok oldékonyságát:

Ezt mutatja ki TRAUBE (l. é.)⁶¹ ROTHNUMDNOK a lithiumcarbonat kicsapódására vonatkozó méréseire, továbbá MOORE és ROAF kísérleteire, amelyekben a lipidok és fehérjék kicsapódását vizsgálták.

Ebből a szempontból különösen fontos WARBURG és WIESEL (l. é. 292. l.) az a tapasztalata, hogy a bódítószerek mikor az élesztő sajtolt nedvében a zymase működését gátolják, ezzel arányosan abban csapadékot idéznek elő. Úgy, hogy a szerzők ezen két folyamat között okozati összefüggést keresnek s emlékeztetnek CL. BERNARD (l. 274. lap) elméletére, amely szerint a narkosis lényege a fehérje reversibilis semicoagulatiojában áll. Míg BATELLI és STERN⁶⁸ a bódító máj nukleoproteidét lacsapó és oxydatiot csökkentő hatása között szoros összefüggést talált, addig MEYERHOF osmoticus nyomás mé-

⁶⁵ Traube után (Pflügers Archiv. 1913. 153. k. 276. l.)

⁶⁶ WARBURG: Pflügers Archiv. 1914. 155. k. 547.

⁶⁷ MEYERHOF: Pflügers Archiv. 1914. 151. k. 307. l.

⁶⁸ BATELLI és STERN: Biochemisch. Zeitsch. 1913. 52. k. 226. l. 263. l.

réssel végzett vizsgálatai szerint a bódítók még aránylag magas concentratióban sem csökkentik a fehérje oldatok dispersitását. Legújabban MEYERHOF⁶⁹ arra a tapasztalatra jut, hogy a bódítók fehérje kicsapó képessége, anorganicus sók jelenlététől függ, a dyalizálással tisztított élesztő maceratumban az urethan nem okoz csapadékot. Ebből arra következtet, hogy a kicsapódásnál a kolloid szemcsék elektromos töltésüket veszítik el.

A szerves életben igen nagy szerepük van a felületeknek. — BÜRSCHLI a protoplasmát habos szerkezetűnek tartja, amelyben az elhatároló felszíneket valószínűleg lipoidok alkotják. Ha a sejteket szétzúzzuk, a struktura megszűntetésével a felszín területét csökkentjük, a sejtekbe lefolyó enzim működések eszökkennek, vagy teljesen meg is szűnnek. Különösen WARBURG-nak⁷⁰ ezirányú vizsgálatai igen meggyőzően bizonyítják, hogy a sejtek strukturáltsága is a bennük lefolyó vegyi folyamatok között szoros összefüggés van. De a bódítószerek hatása is függ ettől, ezek is pl. erősebben gátolják a sejtben lefolyó vegyi működést, mint a sejt kisajtott nedvében. Pl. erősebben hatnak az élesztőre, minden a belőle sajtoltd nedvre.

LIEBREICH⁷¹ mutatta ki, hogyha vegyi reactiókat hajszálesőben hajtunk végre, pl. chloralt bontunk natrium bicarbonattal, ez a bomlás csak a eső belsejében folyik le, a meniscusnál és a falak mentén nem. Ezeket a holt tereket (Toten Raum) TRAUBE úgy magyarázza, hogy a bomláskor keletkező erősen capillaraetiv chloroform a felszínen gyűl össze, oda adsorbealódik, s ezzel a kevésbbé capillaraetiv anyagokat onnet elűzi: a reactio haladását meggátolja.

Hasonlóképen adsorptio oka az előbb említett gátló hatásoknak is. A bódítószerek azáltal gátolják az enzymeek hatását, hogy a kolloidalis enzim részecskékre rátapadnak, azokat körül veszik, s onnet a nem capillaraetiv anyagot (cukrot) elűzik. Emellett szól az, hogy a bódítószerek gátló hatása hígabb oldatokban viszonylag erősebb, mint a töményekben. Ugyanis az adsorptio is nagyobb a híg oldatban, mint a töményben. Másfelől a cukoroldat töménységétől is függ a gátlóhatás s ez természetes, ha felvesszük, hogy bizonyos mennyiségű bódítószert csak egy bizonyos mennyiségű cukrot tud az enzim felületéről elűzni.

⁶⁹ MEYERHOF: Biochem. Zeitschrf. 1918. 86. k. 325. 1.

⁷⁰ WARBURG: Pfügers Archiv. 1912. 145. k. 277. 148. k. 295. 1.

„ Wirkung d. Struktur auf chemische vorgänge in Zellen.
Jena 1913.

⁷¹ LIEBREICH: Zeitsch. f. physik. Chemie. 1890. 5. k. 529.

Az oxalsav oxydatiójánál is hasonló viszonyok vannak, itt is a bódítószer, mint erősebben adsorbealódó anyag, elúzi a szén felületéről az oxalsavat. Minthogy pedig az adsorptio foka megint a capillaractivitással arányos, végeredményben az utóbbi szabja meg a vegyületek gátló hatását.

Erősebben hatnak a sejtek oxydatiójára az élősejtben, mint a sejt törmelékben. P. MEYERHOF⁷² vizsgálatai szerint a bódítók leg-erősebben hatnak a tengeri sűn ép petéinek lélekzésére, sokkal gyengébben az összetört peték lélekzésére, még gyengébben az acetonnal nyert porban. 3%-os aethylurethan oldat az ép peték oxydatióját 60%-al csökkenti, az összetört petékét ellenben a 4%-os oldat is csak 50%-al szállítja le, az aceton porban pedig a 10%-os oldat is csak 30% lélekzés csökkenést okoz.

WARBURG⁷³ szerint a protoplasma szerkezetében sok phasis határfelszín van, ezeken működnek az intracelularis enzymeek. A bódítószerek mint capillaractiv anyagok ezeken a felszíneken gyűlnek össze, oda adsorbealódnak s ezért erősebben hatnak, mint ott, ahol ilyen felszínnek nincsenek, mert az oldószerben csak kisebb töménységben vannak. Érdekesen magyarázza DORNER-nek⁷⁴ azt a megállapítását, hogy a nehezen oldódó anyagok (thymol, phenylurethan) a sejtek kisajtott nedvére nem hatnak. Ezek szerinte azért nem hatnak a fermentumokra, mert belőlük a szükséges töménységű oldatot nem lehet készíteni; ellenben a sejtben a phasisok felszínén adsorbealódva, a hatáshoz szükséges concentratiót elérik.

A felületeknek igen nagy szerepük, van a reactiók gyorsításában is. A kolloid fémek katalyticus hatása a fémek kicsapódásával megszűnik. WARBURG⁷⁵ szerint az élesztők működése s a vértetek O₂ lélekzése csökken vagy megszűnik, ha a sejtek falát széttörjük.

Mikor már most a bódítószerek a capillaractivitásuk következtében a felszínen összegyűlnek, ezek meggátolják azok katalyticus hatását, s így meggátolhatják tisztán ezáltal is a sejtekben lefolyó reactiókat.

A capillaractivitásnak itt röviden vázolt összefüggése a vegyi, elektromos, kicsapódási és katalyticus folyamatokkal mind olyan tényezők, melyek lehetővé teszik TRAUBE elméletének a narkosis lényegét magyarázó teoriákkal való összekapcsolását. S épen ez a

⁷² MEYERHOF: Pflügers Archiv. 1914. 157. k. 307. l.

⁷³ WARBURG: Pflügers Archiv. 1912. 145. k. 277. l. 148. k. 295. l.

⁷⁴ DORNER: Zeitsch. f. physiolog. Chemie. 1912. 81. k. 99. 81. k. 175.

⁷⁵ WARBURG: Pflügers Archiv. 1914. 155. k. 547. l.

nagy előnye a MEYER-OVERTON-féle elmélettel szemben, mely ugyan megmagyarázza a bódítószereknek a sejtbé való jutását, de a továbbiakra nézve kevés támaszpontot ad.

A MEYER-OVERTON elmélet híveinek érvelésére jellemző GOTTLIEB⁷⁶ írása tankönyvében:

„Man hat in den Zellipoiden des Nervensystems nur das Lösungsmittel sehen wollen, welches die Narkotica in den Bereich des „Leistungskerns“ der giftempfindlichen Zellen bringt; daselbst könnten sie dann mit anderen uns noch völlig unbekanntem Zellbestandteilen in Reaktion treten . . . Aber die weitgehende *quantitative* Parallelismus, den die Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotica und ihre Teilungs-koeffizienten untereinander aufweisen, findet bei dieser Auffassung keine zureichende Erklärung. Denn nimmt man eine nicht weiter verfolgbare Kontaktwirkung der in das Zellinnere gelangten Narkotica auf ein unbekanntes Substrat an, so käme man zu dem Schlusse, dass die Stärke dieser Kontaktwirkung bei den verschiedenen Narkoticis quantitativ gleich sein müsste, sonst wäre der Parallelismus der Wirkungsstärke mit der Konzentration in den Zellipoiden nicht verständlich. Nimmt man aber an, dass die Narkotica mit irgend welchen noch unbekanntem Zellbestandteilen des Stoffgemenges im Nervensystems z. B. mit den Eiweißkörpern in *eine physikalisch-chemische Reaktion* treten, von deren Grad dann die Wirkungsstärke abhängen muss, so musste diese hypothetische Reaktion *eben der gleichen Skala chemischer Verwandtschaft folgen, wie die Lösungsaffinitäten zu Fetten*, die supponierte Zellbestandteilen mussten also selbst *lipoid*e Eigenschaften haben; sonst könnten die Wirkungsstärke den Teilungskoeffizienten der Fettlöslichkeit nicht parallel gehen. Wir sehen deshalb die Zellipoiden des Nervensystems nicht allein als die *Lösungsmittel* der Narkotica in der Zelle an sondern, als ihr *eigentliches Wirkungssubstrat*.“

Ez az érvelés azonban csak akkor lenne elfogadható, ha egyrészt tényleg szoros quantitativ összefüggés lenne a megoszlási coefficiens és hatás között, másrészt pedig az utóbbi s a vegyület más physiko-chemiai tulajdonságai között hasonló párhuzamosság kimutatható nem volna.

De láttuk, hogy a bódító concentratio és megoszlási coefficiens szorzata nagyon különböző eredményeket ad s így tehát e kettő

⁷⁶ GOTTLIEB-MEYER: Lehrb. d. exp. Pharmacolog. 1914. III. kiadás 103. l.

között quantitativ összefüggés nincsen; láttuk továbbá, hogy a bódítószerek akkor is képesek különböző vegyifolyamatokat, elektromosság keletkezését, más anyagok kiesapódását, kolloidok aggregatioját stb. csökkenteni, illetőleg előidézni, ha lipoid anyagok nincsenek jelen ott is, hol a megoszlási coefficientens érvényességéről, befolyásáról szó sem lehet.

Ezekben az esetekben, a mai tudásunk szerint, alig kétséges, hogy a capillaractivitás szabja meg a vegyületek hatékonyságának sorrendjét, ezzel van összefüggésben az előbb említett tiszta physico-chemiai folyamatokat befolyásoló képességük. — Természetesnek látszik már most az a felfogás, hogy az élősejtekben a narkosisnál, plasmolysisnél, hämolysisnél is ugyanezek az összefüggések állanak fenn, ott is elsősorban a capillaractivitás dönt és hogy a lipoid oldékonyság csak másodsorban szerepel, ez csak befolyásolhatja, módosíthatja az előbbtitől megszabott bódító képességet.

Mínthogy azonban a capillaractivitás és lipoid oldékonyság is rendszeren párhuzamosan halad (ennek okát még nem tudjuk), látszólag úgy az egyik, mint a másik elegendő a bódító hatékonyság szabályozására, holott valószínűleg mind a kettőnek része van benne.

4. A két elmélet egyesítése.

A capillaractivitásuk révén a moleculák a sejt és környező víz határoló felszínén gyűlnek össze, s így igyekeznek a vizet elhagyni és a másik phasisba, a sejtbe bejutni. A sejt felszínének azonban sok lipoidot kell tartalmaznia, mert BERZELLER⁷⁷ mérései szerint némelyik lipoid (pl. cephalin és lecithin) erősen capillaractiv s ezért a sejt felszínén gyűl össze. Már most a bódítónak a sejtbejutását nagy mértékben elősegíti, ha a sejtfelszín alkotá lipoidokhoz erős affinitása van, azokban jól oldódik, vagy adsorbealódik. A sejtben pedig újból a capillaractivitásával összefüggő tulajdonságaival befolyásolhatja a vegyi és elektromos folyamatokat, a kolloid anyagok állapotát, stb. A sejt belseje sem homogen, BÜRSCHLI szerint habhoz hasonló szerkezetű, az egyes protoplasma részecskéket valószínűleg lipoidokból álló hárttyák választják el. Mint említettük, ezeken a felszíneken folynak a sejt vegyi működései, az ezeket gátló anyagoknak tehát szintén ide kell törekedni, ezt a capillaractivitásuk mellett éppen a lipoidokhoz való affinitásuk segíti elő.

Ilyen, a két szemben álló theoriát összeegyeztető, felfogás mellett,

⁷⁷ BERZELLER: Biochem. Zeitschrift 1917. 84 k. 59 l.

már most jól meglehetőleg magyarázni vagy az egyik, vagy a másik theoria ellen szóló kivételeket. Pl. az alkohol bódító ereje sokkal nagyobb, mint amennyi az alacsony megoszlási coefficiensének megfelelően. Azonban az alkohol nagyon capillaraectiv, s így ez mintegy kiegyenlíti a lipoidokban való gyenge oldékonyságát. A vízben nehezen oldódó bódítók capillaraectivitása a bódító erejükhöz képest nagyon csekély, ezeknél megint az olajban való jó oldékonyságuk magas megoszlási coefficiensük erősíti a hatásukat. Pl.:

	Bódító conc. mól p. liter	Megoszlási coefficiens	Bódító oldat cseppjének térfogata.	0·006 norm. oldat csepp térfogata.
Sulfonal	0·006	1·11	141·0	141·0
Trional.....	0·0018	4·46	143·0	139·0
Bromural.....	0·001	1·33	144·3	128·0

A csepp térfogatát viscostagonometerrel mértem, a dest. víz cseppjének térfogata 144·5 volt; tehát e három anyag bódító oldatának felületi feszültsége csak kevéssel kisebb, mint a dest. vízé. Sőt a salicylamid és benzamid narkoticus koncentrációjú oldatának felületi feszültsége a vízzel teljesen egyenlő. Holott a legtöbb bódító sokkal capillaraectivabb, pl. az amylenhydrat bódító oldatának csepptérfogata 118·5. —

Hasonló felfogáshoz jutunk VÉSZI GYULÁNAK ⁷⁸ mathematikai levezetésével is:

A sejtben lefolyó reversibilis vegyireactiók gyorsasága attól függ, hogy milyen gyorsan jutnak a sejtbe a reactióhoz szükséges anyagok és hogy milyen gyorsan hagyják el a sejtet a reactio termékei. VÉSZI GYULA szerint már most az anyagok sejtbejutása, s illetve a sejtből való távozása a sejtfelszínét alkotó lipoid gazdag phasisba adsorbealódó mennyiségüktől függ. A bódítószer, mint capillaraectiv anyagok a sejtfelszínről elszorítják az előbbi anyagokat s így egyrészt a vegyi folyamatokba szükséges anyagok sejtbejutását, másrészt a reactiotermékek távozását meggátolják. Ezáltal ezek a vegyi folyamatok, melyeket éppen a concentratio különbségek tartanak fenn, megszűnnek, a sejt működés megáll s ez a narkosis. Ebből kiindulva VÉSZI az adsorptio és a megoszlási coefficiens képleteinek egyesítésével a következő képletet vezeti le:

$$U_{N_1} = k_{N_1} (V_{N_1} C_{N_1})^{\frac{1}{n_{N_1}}}$$

hol U_{N_1} jelenti az N_1 bódító erejét, vagyis azt a mennyiségét, amely a sejtfelszín egységéhez akkor

⁷⁸ VÉSZI: Archiv. f. ges. Physiologie 1918. 170. k. 326. l.

adsorbealódik, ha a narkotium koncentrációja a vízben C_{N_1} és a víz és lipid közötti megoszlási coefficiente V_{N_1} . A k_{N_1} és $\frac{1}{n_{N_1}}$ az adsorptioisotherma állandói.

Egy másik N_{N_2} bódítónak narkoticus ereje $U_{N_2} = k_{N_2} (V_{N_2} C_{N_2})^{\frac{1}{n_{N_2}}}$. Ebből az N_1 és N_2 bódító erejére a következő arányt állíthatjuk fel.

$$\frac{U_{N_1}}{U_{N_2}} = K \frac{(V_{N_1} C_{N_1})^{\frac{1}{n_{N_1}}}}{(V_{N_2} C_{N_2})^{\frac{1}{n_{N_2}}}}$$

ha pedig $C_{N_1} = C_{N_2}$ és $\frac{1}{n_{N_1}} = \frac{1}{n_{N_2}} = \frac{1}{n}$ akkor

$$\frac{U_{N_1}}{U_{N_2}} = K \left(\frac{V_{N_1}}{V_{N_2}} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Ez a $V_{\text{észit}}$ ól levezetett képlet tehát azt mondja, hogy N_1 bódító annyival hat erősebben, mint N_2 , amennyivel nagyobb a megoszlási coefficiente. Vagyis $V_{\text{észit}}$ tulajdonképpen a MEYER-OVERTON-féle törvényhez jutott el.

Véleményem szerint azonban ez a levezetés nem teljesen helyes, ugyanis míg az adsorptioisotherma egyik állandója $\frac{1}{n}$ FREUNDLICH szerint az anyag természetével kevésbé változik, ezért megközelítőleg helyes $\frac{1}{n_{N_1}} = \frac{1}{n_{N_2}}$ felvétele, addig a k állandó, a különböző vegyületeknél nagyon eltérő értékű, pl. az isobutylalkoholnál 66·7, allylaminnál 22·6.⁷⁹ Tehát a $\frac{k_{N_1}}{k_{N_2}}$ hányados értéke csak egy bizonyos két bódítónál állandó s minden más kettőnél pedig más értékű, ezért nem helyes a $\frac{k_{N_1}}{k_{N_2}}$ -t egyszerűen K -val helyettesíteni. Véleményem szerint a $V_{\text{észit}}$ -féle⁷⁹ képlet helyesebb alakja:

$$\frac{U_{N_1}}{U_{N_2}} = \frac{k_{N_1}}{k_{N_2}} \left(\frac{V_{N_1}}{V_{N_2}} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Vagyis két bódító hatása úgy aránylik egymáshoz, mint a megoszlási coefficienteik és az adsorptióra jellegzetes állandóik.

Minthogy pedig az utóbbi a capillaraaktivással arányos, vég eredményben ez a képlet is azt mondja, hogy a bódító erő a capillaraaktivástól és a megoszlási coefficientstől egyaránt függ.

⁷⁹ FREUNDLICH: Kapillarchemie 1909. 66. l.

Későbbi kiterjedt vizsgálatok fogják megmutatni, hogy mennyire közelíti meg ez a képlet a valóságot.

III. Narkosis és oxygenlélekzés.

I. Verworn és Mansfeld kísérletei és elmélete.

A kérdés exakt tanulmányozását WINTERSTEIN⁸⁰ kezdte meg VERWORN laboratóriumában, az utóbbitól kidolgozott kísérleti berendezéssel:

A strychninnel mérgezett békát az aortába kötött canül segítségével O_2 -mentes sóoldattal áramoltat át és addig izgatja, míg teljesen kimerül: ingerre nem reagál. Most chloroformot (vagy aethert, alkoholt, CO_2 -t) adva az átáramló folyadékba, az idegrendszert bódítja. Ezután O_2 tartalmú chloroformas vért vezet keresztül, ezzel módot ad a kimerült asphyxias és elaltatott idegközpontoknak, hogy O_2 vegyenek fel s így a fülladás megszűnhetnék. De erre nem képesek, mert ha most O_2 mentes sóoldattal a chloroformot kimossa, jól lehet a bódulat megszűnik, az ingerlékenység nem tér vissza, a fülladás tovább is fennmarad s ezt csak a chloroform kimosása után O_2 -es vérrel való átáramoltatás szünteti meg.

Tehát a narkosis meggátolja az O_2 felvételét még a legnagyobb O_2 szükség (fülladás) idején is s így bénítja azokat a folyamatokat, amelyek oxygen felvétellel és felhasználással járnak.

Ugyanerre az eredményre vezettek VERWORN többi tanítványának kísérletei is, melyeket a béka ered. ischiadicusan (FRÖHLICH,⁸¹ BAEYER⁸²) és a csillószőrös hámon (NAGAI⁸³) végeztek.

A másik kísérlet, melyre VERWORN támaszkodik a következő: HEATON⁸⁴ a béka egyik ischiadicus-át megfelelő gáz kamrácskában N_2 -atmosphérában tartotta, a másikat ugyanilyen kamrácskában rendes levegőben aether gőzökkel narkotizálta. Az előbbinek ingerlékenysége az O_2 hiány következtében fokozatosan csökkent és 2–3 óra alatt teljesen megszűnt. Most a narkotizált ideg kamrájából az aether gőzös levegőt N_2 -vel kiűzte s így a bódulat megszüntetésével együtt az O_2 -t is elvonta. Az ideg bénult maradt, ingerlékenysége csak akkor tért vissza, mikor O_2 -t vezetett hozzá.

Ebből az következik, hogy a hosszú narkosis már egymagában is fülladást okoz, vagyis hogy a bódulat alatt azok a folyamatok, melyek O_2 felhasználással járnak (VERWORN szerint assimilatio) megszűnnek, ellenben azok, amelyek O_2 felhasználás nélkül folynak le (dissimilatio), tovább tartanak s így a hosszú bódulat alatt bomlás-termékek halmozódnak fel éppen úgy, mint a fülladás alatt. Ezért

⁸⁰ WINTERSTEIN: Zeitschrift f. allg. Physiolog. 1902. 1 k. 19. l.

⁸¹ FRÖHLICH: U. o. 1904. 3 k. 75. l. és 131. l.

⁸² BAEYER: U. o. 1902. 2 k. 168. l.

⁸³ NAGAI: U. o. 1905. 5 k. 35. l.

⁸⁴ HEATON: U. o. 1910. 10. k. 53.

ez a bénulás csak akkor szűnik meg, mikor az ideghez O_2 jut, amely a bomlástermékeket elégeti.

Ha a bódulat alatt az ideget izgatta, jöllehet ez látszólag eredménytelen maradt, mégis fokozta a „dissimilatiót“, s az ilyen ideg hamarabb jutott a narkosis alatt a fúlladás állapotába, mint az elaltatott, de nem izgatótt ideg. ISCHIKAWA⁸⁵ hasonló kísérletben amoebakon mutatta ki, hogy a narkosis fúlladást okoz.

Ezekben a kísérleteken alapúl VERWORN⁸⁶ elmélete, mely szerint a bódító hatás lényege az, hogy a bódítószerek a sejtek O_2 felverő és oxydatiót végző képességét függesztik fel s ezáltal fúlladást okoznak. A narkosis szerinte heveny fúlladás, mely hirtelen áll be, mivel a bódítószerek a szövetekben levő O_2 felhasználását is meggátolja, ellenben, ha a szövet O_2 -mentes atmoszfärába tesszük, akkor a még benne levő O_2 -depotból a „molecularis O_2 “-t felhasználja: az oxydatiók lassan szűnnek meg, a bénulás lassan, fokozatosan áll be.

VERWORN ez az okoskodása feltételezi azt, hogy a szövetekben O_2 van felhalmozva. Azonban WINTERSTEIN⁸⁷ éppen az izolált és túlélő gerincagyra vonatkozólag kimutatta, hogy ilyen O_2 -depotja nincsen s így tehát az O_2 -mentes levegőben való túlélése anoxybioticus folyamatokon nyugszik. Ugyanis, ha a gerincagban O_2 -raktár volna, akkor abból a gerincagy az O_2 -t a fúlladás alatt felhasználná s ezért a fúlladás után igyekeznék az elhasznált O_2 -t pótolni, újból O_2 -raktárt létesíteni. Tehát a fúlladás után több O_2 -t kellene felvennie, mint amennyi CO_2 -t lead a respiratio quotiensnek az előbbi javára erősen el kellene tolódnia; de ez nem történik.

Bármily szellemesek is e kísérletek, bármennyire meggyőzőeknek is látszanak VERWORN fejtegetései, még sem szabad elfelejtenünk, hogy VERWORN tanítványai nem használtak direkt módszereket, nem mérték az O_2 felhasználását a narkosis előtt, alatt és után s így mindaddig, míg a direkt mérések a levont következtetéseket nem igazolják, e kísérleti tényeknek egészen máskép való magyarázata is lehetséges. (l. alább 311. l.)

VERWORN-tól teljesen függetlenül kissé később MANSFELD GÉZA⁸⁸ kezd a narkosis és oxygenhiány közötti összefüggés tanulmányozásához.

Az első kísérleti sorozatban vizsgálja a paraldehydnek hatását békaporon-tyokra. Ismert barometeryomásnál és hőmérsékletnél O_2 -nel telített vizet, kifőzött

⁸⁵ ISCHIKAWA: U. o. 1912. 13. k. 139. l.

⁸⁶ VERWORN: Narkose. Jena, 1912.

⁸⁷ WINTERSTEIN: Zeitsch. f. allg. Physiologie 1907. 6. k. 317.

⁸⁸ MANSFELD G.: Pflügers Archiv. 1909. 129. k. 69. l.; 1910. 131. k. 457. l. 1911. 143. k. 175. l.

vízzel hígít fel zárt edényben s ilyen módon előre kiszámítható O_2 -t tartalmazó vizet kap.

Megállapítja, hogy a békaporontyok olyan vízben, mely 0.000398 súly% O_2 -t tartalmaznak 3 órán, 0.00042% O_2 mellett legalább 5 órán át teljesen normalisak maradnak. Most *paraldehydét* 1–1.3% koncentrációban *részben a rendes O_2 tartalmú vízhez, részben az O_2 szegény vízhez kever* s azt találja, hogy *míg az állatkák az előbbiben normalisak maradnak, addig az utóbbiban mély bódulatba esnek*, s ebből csak O_2 átáramoltatásával ébreszthetők fel.

A második dolgozatban kimutatja, hogy a béka bőrén keletkező nyugalmi áramot a bódítószerek éppen úgy változtatják meg, mint az O_2 hiány. Végül a harmadik dolgozatban a magvak csirázásánál talál nagy hasonlatosságot az O_2 hiány és az aether narkosis hatása között.

Hasonló párhuzamot mutat ki MONTOURI⁸⁹ is, szerinte a béka porontyok, melyeket napenként 2^o hőemelkedéssel szoktatott 28°C-on való éléshez, ellenállóbbak a fulladással szemben, s éppen így a bódítókkal szemben is.

MANSFELD úgy magyarázza a narkosis és O_2 felvétel közötti összefüggést, hogy az O_2 a sejtekbe a lipoidokon keresztül az azokban való oldódással jut be. Ha a sejtlipoidban valamely bódítószert van feloldva, akkor ez a lipoid O_2 -oldó képességét esökkenti: a sejtbe nem tud az O_2 bejutni: fulladás áll be, s ez szerinte a narkosis.

A gyógyszerek synergismusának tanulmányozása azonban eléggé megmutatta, hogy két szer hatásának összegeződéséből egyáltalán nem szabad arra következtetni, hogy a két szer hatásának mechanizmusa ugyanaz. Pl. az urethan és Mg. bódító hatása egyesül, pedig az utóbbi egészen más módon hat, mint az előbbi; hasonlóképen egyesül a novotropin és papaverin hatása a különböző hatás-hely és mechanizmus dacára. Épen ezért a paraldehyd és O_2 hiány hatásának egyesülése sem bizonyítja azt, hogy a narkosis tényleg fulladás.

HAMBURGER ERZSÉBET⁹⁰ kísérlete meg bebizonyította, hogy a bódító szerek tényleg esökkentik a lipoidok O_2 oldóképességét. Ő az olajból vacuumban való rázással eltávolította a gázokat; aztán absorptió edénybe öntve az olajat, direkt határozta meg, hogy 100 cem. olaj mennyi O_2 -t nyel el. Szerinte 0.8% sulfonal tartalmú olaj 35.3–51.9%-al, a trionallal telített olaj 37.5–50%-al nyel el kevesebb O_2 -t, mint a tiszta olaj; ellenben a 2% tetronal tartalmú olaj absorptio képessége csak 4.8–5.8%-al esökken, holott az utóbbi éppen a legerősebben bódít.

WINTERSTEIN⁹¹ megismételte e meghatározásokat, csak hogy egy-

⁸⁹ MONTOURI: Zeitsch. f. allg. Phys. 1916. 17. k. 27. 1.

⁹⁰ HAMBURGER E.: Pfügers Archiv 1911. 143. k. 187. 1.

⁹¹ WINTERSTEIN: Biochemische Zeitschrift. 1913. 51. k. 159. 1.

szerűbb és pontosabb módszerrel, nevezetesen ő előbb telítette az olajat a levegővel, aztán a levegőt belőle vácuumban való melegítés-sel kiüzte, PETERSON-féle készülékben felfogta és az összetételét meghatározta. E mérései egyértelműen azt mutatják, hogy sem a sulfonálnak, sem más bódító anyagnak nincsen semmi befolyása az olaj O_2 -elnyelő képességére.

Ezzel tehát MANSFELD theoriája, mely oly szépen látszott összekötni a lipoid és a fulladás elméletét, elvesztette létjogosultságát.

BÜRKER⁹² tapasztalta, hogy ha két egyforma Voltametert egymásmögé kapcsol, egy áramkörbe, s az egyikbe megsavanyított vizet, a másikba ezen kívül még néhány % aethert tesz, akkor míg az előbbi edényben az elektromossággal elbontott vízből 2 rész H_2 és 1 rész O_2 keletkezik, addig az utóbbi edényben csak nagyon kevés O_2 mutatkozik, e helyett az anodon keletkező gáz az aether oxydálás termékeit CO -t, CO_2 -t, acetaldehydet, ecetsavat tartalmaz. BÜRKER ebből azt következteti, hogy a bódító szerek az elősejtben is hasonlóan viselkednek, s tulajdonképpen azáltal okoznak narkosist = fulladást, hogy a sejtektől elvont O_2 -t a saját maguk oxydatiójára fordítják. De egyrészt az aether oxydatiója által elvont O_2 bizonyára nem elegendő a fulladás megmagyarázására; másrészt ezen elmélet szerint a leggyorsabban elégő vegyületeknek kellene a legerősebb bódító hatásuaknak lenniök, pedig a valóságban a gyorsan elégő alkohol sokkal gyengébben hat, mint a chloroform, sulfonát stb., melyek pedig a szervezetben alig változnak meg. A CO_2 maga is bódító hatású, pedig nem éghet el.

BRESLAUER és WOKER⁹³ úgy képzelik a fulladás okát, hogy a lipoid hártya belső protoplasmával határos oldalán a bódító szerek, minthogy az utóbbiban kevésbé oldódnak, kiválnak, vékony hárttyát képeznek, s ezzel az O_2 -nek a protoplasmához való jutását meggátolják. Ilyen hártya képződése alig lehetséges, legfeljebb arról lehet szó, hogy a protoplasma felszínén a bódítók mint capillaraetiv anyagok — a GIBBS—THOMSON-féle elvnek megfelelőleg — nagyobb töménységben gyűlnek össze.

2. A Verworn—Mansfeld-féle elmélet ellen szóló kísérletek.

Más irányú kísérleteim közben felmerült annak megvizsgálásának szükségessége, hogy a szív működés meggyengülése vagy megállása hogyan befolyásolja a bódítók hatását. A vérkeringés megszűnésének kétségtelenül a központi idegrendszer fulladását kell előidéznie s így — MANSFELD kísérletei alapján — azt kellett várnom, hogy a szív leköttése a már előzetesen felszívódott bódító hatását fokozni fogja. Ez azonban nem következett be:

Békánál 1 grm. testsúlyra 2 mgr. urethan csak felületes narkosist okoz a befeeskendezés után kb. $\frac{1}{2}$ órával; ha most a szívet leköttöm, a bódulat nem mélyül, az állat teljes bénulása nem áll be hamarabb, mint a narkosis nélkül leköttött szívű békánál. Természetesen e kísérlet eredménye magában nem lehet döntő

⁹² BÜRKER: Centralb. f. Physiologie. 1910. 24. k. 103. l.

⁹³ BRESLAUER és WOKER: Zeitsch. f. allg. Physiologie. 1912. 13. k. 282. l.

jellegű, mert hiszen a vérkeringés megszűnésével együtt nemesak az O_2 hiány keletkezik, hanem más anyagcsere termékek is felhalmozódnak.

Mindenesetre ez eléggé indokolta az O_2 hiány és bódító anyagok synergismusának alkalmasabb kísérleti berendezéssel való vizsgálatát: annál is inkább szükségesnek tartottam ezt, mert MANSFELD csak egy bódítóval, a paraldehyddel végezte ez irányú kísérleteit. Előbb H_2 atmosphaerában tartott békákon, majd CO-el mérgezetten próbáltam az összehasonlító kísérleteket végezni, de nem kaptam megbízható, egybevágó eredményeket. Ezért visszatértem MANSFELDTŐL használt módszerre, azzal a különbséggel, hogy én nem elégedtem meg a víz O_2 tartalmának a telített víz hígításából való kiszámításával, hanem minden esetben direkt meghatároztam a WINKLER-féle titrálással a használt vizek O_2 tartalmát.

Dolgozatomban⁹⁴ 25 párhuzamos kísérlet van leírva, melyeket paraldehyddel, alkohollal, aetherrel, amylenhydráttal és urethannal végeztem *anélkül, hogy egy esetben is lényeges különbséget a bódítóknak az O_2 gazdag és O_2 szegény vízben való hatásában tapasztaltam volna.*

Legfeljebb a békaporontyok az O_2 gazdag vízben kissé felületesebben aludtak, mint az O_2 szegény vízben, de olyan esetet egyet sem láttam, hogy az előbbiben ébren lettek volna, amikor az utóbbiban aludtak. Legtöbbször a bódulat mélységében észlelhető eltérések nem voltak nagyobbak, mint amilyent az ugyanazon O_2 tartalom és bódító conc. mellett altatott állatok között is rendszerint találni szoktunk.

A némelykor tapasztalható csekély különbségek jól megmagyarázhatók úgy is, hogy a nagyfokú O_2 hiány már magában véve is csökkenti az életműködéseket s így kismértékben elősegítheti a bódító hatását; viszont ezt, a rendesen több O_2 , az életműködések gyorsításával, izgatásával bizonyos mértékben gátolhatja. A különbségek csekélyége egyenesen kizárja a szorosabb összefüggést az O_2 hiány és bódító hatás között.

A bódítószerek hatása nem alapúlhat tisztán csak az O_2 felvétel és oxydatiok megszüntetésén, mert a bódítók olyan sejtműködéseket, enzym hatásokat is gátolnak, amelyek az O_2 lélekzéstől függetlenek. Így WARBURG és WIESEL⁹⁵ tapasztalták, hogy az anaerob viszonyok között tartott élesztő sejtek szaporodását gátolják a bódítók, hasonlóképen gátolják az élesztőből előállított BUCHNER-féle zymase

⁹⁴ ISSEKÜTZ: Biochemische Zeitschrift, 1918. 88. k., 213. l.

⁹⁵ WARBURG és WIESEL: Pflügers Archiv. 1912. 144. k. 468. l.

működését is, pedig ennek sincsen O_2 -re szüksége. WINTERSTEIN⁹⁶ pedig kimutatta, hogy az ascaridések, amelyek állandóan O_2 nélkül élnek, ugyanolyan töménységű alkohol, chloroform oldattal altathatók el, mint a béka központi idegrendszerre. VÉSZI GYULA⁹⁷ ugyanezt tapasztalta az anaerob bakteriumoknál.

Hasonlóképen alig lehetséges, hogy O_2 hiány okozza a narkosist a Nitella sejtek protoplasma áramlásának megszűnésekor, mert ezekben a sejtekben O_2 nélkül is hetekig eltart az áramlás, holott a bódítóktól azonnal megszűnik. (NOTHMANN-ZUKERKANDL)⁹⁸

Mindezek a tények azonban csak azt bizonyítják, hogy a bódítók nemcsak az O_2 lélekzést szüntetik meg, nemcsak azért hatnak, hanem más folyamatok meggátlásával is, de azért e kísérletek nem zárják ki azt a lehetőséget, hogy az oxybioticusan élő szervezeteknél a narkosis elsősorban mégis az O_2 lélekzése megszűnése következtében jön létre.

A VERWORN-MANSFELD-féle narkosis elmélettel azonban már sokkal nehezebben egyeztethető össze, hogy van olyan anyag, a *cyano-hydrogensav*, mely az O_2 lélekzést erősen csökkenti anélkül, hogy bódulatot okozna.

Így LOEB és WASTENEYS⁹⁹ kimutatták, hogy a cyankaliummal a tengeri sűn petéinek barázdolódásának meggátlására az O_2 lélekzést a rendesnek $\frac{1}{3}$ -ára kellett leszállítani, holott a bódítószerek (chloralhydrat, chloroform, urethan, alkohol) már olyan töménységben meggátolják azt, amelyben még az O_2 lélekzésre nincsenek befolyással. Egy medusa fajnál hasonlóképen a cyankaliummal háromszor erősebben kell csökkenteni az O_2 lélekzést a bénulás elérésére, mint a chloroformmal.

WEIZSÄKKER¹⁰⁰ túlélő béka szívnél tapasztalta, hogy a cyankalium az O_2 felvételt erősen csökkentheti anélkül, hogy a szív munkája gyengülne.

UNGER¹⁰¹ túlélő békagerincenyon állapította meg, hogy a hypotonicus Na Cl oldat teljes bénulást okoz, anélkül, hogy az oxydatiót csökkentené; viszont a Ca Cl₂ leszállítja az oxydatiót anélkül, hogy az ingerlékenységet megszüntetné.

Saját kísérleteimben⁹³ pedig kimutattam, hogy a *békaporontyok* O_2 lélekzését *cyankaliummal*, a rendes lélekzés 25–49%-ával csökkenthetjük, anélkül hogy bódulatot okoznánk, az állatok legfeljebb kissé bágyadtaknak látszanak, de azért jól úszkálnak.

A bódítószerek általában mind csökkentik az oxydatiót és így tényleg van bizonyos parallelismus a bódítóhatás és O_2 lélekzés

⁹⁶ WINTERSTEIN: Biochem. Zeitschr. 1913. 51. k. 165. l.

⁹⁷ VÉSZI GYULA: Pflügers Archiv. 1917. 170. k.

⁹⁸ NOTHMANN-ZUKERKANDL: Biochem. Zeitsch. 1912. 45. k. 412. l.

⁹⁹ LOEB és WASTENEYS: Journal of Biolog. Chemie. 1913. 14. k. 517. l.

¹⁰⁰ WEIZSÄKKER: Pflügers Archiv. 1912. 147. k. 145. l.

¹⁰¹ UNGER: Biochem. Zeitsch. 1914. 61. k. 103. l.

között. Csakhogy a sejt működés megszűnésekor az O_2 felhasználás természetszerűleg csökken s ezért nagyon valószínű, hogy az O_2 lélekzés csökkenése a narkosisnak nem oka, hanem csak következménye a működés megszűnésének.

Különösen WARBURG¹⁰² és tanítványai (WIESEL, USUI) végeztek számos ez irányú pontos meghatározást. Általában azt találták, hogy a bódító erővel arányos a narkoticumok oxydatiót gátló hatása; így a tengeri sűn petőin, vörös vértesteken, élesztőgombán, baktériumokon, kimetszett szerv darabkákon végzett kísérleteikben. VERNON¹⁰³ a bódítószerek hatását a vese oxydase-re vizsgálta, itt is arányos a hatás a megoszlási coefficientissal, a capillaractivitással és a bódító erővel. (I. VII. tábla.) De a bódító koncentrációk általában sokkal alacsonyabbak, mint az oxydatiót gátlók és vértestoldók.

VII. TÁBLÁZAT.

	Narkoticus koncentratio mo. p. liter	Oxydatiót gátló koncentratio vörösvértesteknél	Aceton élesztőt gátló koncentratio	Vese oxydaset gátló koncentratio	Hämolytikus koncentratio
Methylalkohol.....	0·57	5	5	10·5	8·6
Aethylalkohol.....	0·29	1·6	3·5	4·8	5·0
Propylalkohol.....	0·11	0·8	1·3	1·5	1·4
Butylalkohol.....	0·038	0·15	0·54	0·32	
Amylalkohol.....	0·023	0·045	0·23		0·17
Methylurethan.....	0·27	1·3	2·1	2·0	
Aethylurethan.....	0·033	0·33	0·68	1·1	1·2
Phenylurethan.....	0·0037	0·05			

CSERNA¹⁰⁴ curarinozott kutyákon vizsgálta az agy gáz cseréjét, úgy hogy a carotis és a sinus sogittalis vért hasonlította össze: az aether csökkentette az O_2 felvételt, a morphin nem. PAWEL¹⁰⁵ szerint a paraldehyd kutyánál a respiratio quotienst csökkenti, tehát az oxydatiót gátolja.

Én⁹³ a békaporontyokon vizsgáltam a bódítókat hatását az oxydatióra, de lényeges különbséget nem találtam. Az alkohol a bódulat mélysége és a használt oldat töménysége szerint 23—40% csökkentette a lélekzést, az urethan 18—42%-al, az amylenhydrát 17—22%-al, a chloroform 24%-al, a cumarin 15·6%-al, a paraldehyd 35·6%-al, az aether 16%-al.

¹⁰² WARBURG: Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1910. 66. k. 305. l. 69 k. 452. l. 70. k. 413. l. 71. k. 419. l.

Pflügers Archiv. 1912. 144—148 kötet.

Ergebnisse d. Physiologie 1912.

¹⁰³ VERNON: Biochem. Zeitsch. 1912. 47. k., 374. l.

¹⁰⁴ CSERNA: Biochem. Zeitsch. 1913. 53. k. 100. l.

¹⁰⁵ PAWEL: U. o. 1914. 61. k. 360. l.

Ezzel szemben a sok vizsgálat alatt ismételtén találtak olyan eseteket is, amelyekben a *bódító hatással nem járt együtt az O₂-lélekzés csökkenése*. Ezek az esetek különösen fontosak a VERWORN-féle theoria megítélése szempontjából, mert a legjobban bizonyítják, hogy az oxydatio esökkenés nem oka és feltétele a narkosisnak.

Így LOEB és WASTENEYS¹⁰⁶ szerint a fundulus hal embryoinak sósavval kiváltható élénk mozgásait a chloroform megszünteti anélkül, hogy az oxydatiót gátolná, viszont a cyanalkium az oxydatiót erősen esökkenetheti, anélkül, hogy az embryokat bénítaná.

WARBURG¹⁰⁷ tapasztalta, hogy a phenylurethan $\frac{1}{200}$ norm. oldatban a tengeri sün petéjének oszlását megszünteti, anélkül, hogy az oxydatiót lényegesen gátolná; ez erősebben csak $\frac{1}{50}$ norm. oldatban csökken. Viszont, ha a sóoldathoz 10 cm. n_{11} NaOH tesz, az O₂ elhasználás erősen nő, a sejtoszlás pedig megszűnik. Érdekes, hogy a OH ionok anélkül fejtik ki ezt a hatásukat, hogy a petébe bejutnának; ugyanis a neutralvörössel (indicatorral) megfestett peték színre a NaOH oldatban nem változik meg. A kéksav ezen petéknél nemesak az oxydatiót esökkeneti, hanem ezzel arányosan a pete fejlődését is, továbbá megszünteti azoknak az anyagoknak a mérgeességét, melyek a peték oxydatióját erősen fokozzák (NaCl, Au, Cu).

Különösen fontosak e tekintetben WINTERSTEIN¹⁰⁸ kísérletei tül-élő béka gerincagyón, melyekben kimutatta, hogy két egyforma hatású bódító közül az aethylurethan a gerincagy oxydatióját esökkeneti, az aethylalkohol ellenben nem, sőt a legtöbb esetben kismértékben *fokozza*. WARBURG¹⁰¹ a vörös vértesteknél, én⁹³ pedig a békaporontyoknál ezt a különbséget az aethylurethan és alkohol hatása között nem tapasztaltuk. VERWORN tanítványainak azon kísérleteiből (l. 304. lap), hogy a központi idegrendszer fulladását a narkosis alatt nem lehet O₂-el megszüntetni, azt a következtetést vonta le, hogy a bódítók gátolják az O₂ felvételét. WINTERSTEIN most megismételte e kísérleteket, csak azzal a különbséggel, hogy direkt mérte az O₂ felhasználását.

O ₂ -felhasználás óránként a fulladás előtt	Fulladás tartama	O ₂ elhasználás a fulladás után		O ₂ -felhasználás- ban mutatkozó különbség ébrén és narkosisban
		Narkosis- ban	Narkosis nélkül	
14·4	60 perc	10·0	9·9	+0·1
14·4	106	9·6	7·0	+2·6
11·7	90	12·8	10·4	+2·4
15·0	120	7·8	7·2	+0·6

¹⁰⁶ LOEB és WASTENEYS: Biochem. Zeitschrift 1913. 56. k. 295. l.

¹⁰⁷ WARBURG: Zeitsch. f. physiolog. chemie 1910. 66. k. 308. l.

¹⁰⁸ WINTERSTEIN: Biochem. Zeitschrift. 1914. 61. k. 81. l.

Tehát a fulladás után általában az O_2 -felvétel kevesebb volt, mint azelőtt; de alkohol narkosisban a fulladás után mindig valamivel nagyobb volt az O_2 -felvétel, mint narkosis nélkül, tehát az alkohol a fulladás után sem gátolja az O_2 -felvételt.

De akkor hogyan lehetséges az, hogy a fulladásos idegközpontok a bódulat alatt nem tudnak helyrejönni? WINTERSTEIN ezt a következőleg magyarázza: Az idegsejtek működése dynamicus egyensúlytól függ. Ennek a fentartására állandó energia felvételre van szükség, mert ezt az egyensúlyt vegyi folyamatok, diffúziók stb. állandóan megzavarni igyekeznek és az egyensúlyt főleg oxydatióval járó folyamatok állítják helyre. Az O_2 -elvonása már most megszünteti az oxydatiót és ezért lassanként az egyensúlyt megzavarja: az ingerlékenység csökken, majd megszűnik a fulladás következtében. A narkosis nem az oxydatióra hat, hanem a permeabilitás megváltoztatásával zavarja meg az egyensúlyt (l. a IV. fejezetet) Ha a fulladás után narkosis alatt jut az idegsejtekhez O_2 , akkor ugyan az oxydatio újból megindul, de minthogy a sejt permeabilitása meg van változva, az oxydatiós termékek a sejtől nem távolíthatnak el: az egyensúlyi állapot nem áll helyre, a sejtek mindaddig asphyxiában maradnak, míg a narkosist megszüntetjük, a rendes permeabilitást helyreállítjuk s így módot adunk az oxydatiós termékek rendes kiürítésére.

Hogy tényleg különböző folyamatok játszódnak le a fulladás és a bódulat alatt, azt WINTERSTEIN¹⁰⁹ a béka gerincagy kémhatásának lakmus-papírral való vizsgálatával is bizonyítja. A fulladás alatt a gerincagyban savak halmozódnak fel, ellenben a narkosis alatt nem.

Ha az O_2 -hiány okozná a narkosist, akkor igen szoros összefüggésnek kellene a narkosis és O_2 -felhasználás között lennie s így tehát az O_2 -felvételnek fokozásával a narkosist meg kellene tudnunk szüntetnünk.

Vizsgálataimban⁹³ úgy tapasztaltam, hogy a békaporontyoknál az O_2 -elhasználás arányos a víz O_2 -tartalmával. Ezek O_2 -nel telített vízben sokkal több O_2 -t használnak el, mint O_2 -szegényben. Már most, ha a békaporontyokat O_2 -nel telített vízben bódítjuk el, akkor az O_2 -lélekezésük ugyan csökken, de azért ezeknek a mélyen alvó állatoknak O_2 -felhasználása legalább olyan nagy, de legtöbbször jóval nagyobb, mint az O_2 -szegény vízben ébren levő és vígan úszkáló porontyoké. Pl.:

¹⁰⁹ WINTERSTEIN: Biochem. Zeitschr. 1915. 60. k., 81. l.

Kísérlet száma	O ₂ -felhasználás		Bódítószér
	O ₂ -szegény vízben <i>ébred</i>	O ₂ -gazdag vízben mély <i>narkosisban</i>	
1	14·5	16·9	Paraldehyd 0·15 ^o / _o .
2	13·65	14·16	Paraldehyd 0·17 ^o / _o .
3	12·87	13·8	Paraldehyd 0·17 ^o / _o .
4	13·1	11·0	Amylenhydrat 1 : 600.
		15·1	Aether 0·15 ^o / _o .
5	13·45	12·7	Alkohol 1 : 70.
		19·0	Amylenhydrat 1 : 600.
		20·3	Aether 0·17 ^o / _o .
6	8·0	13·4	Alkohol 1·60.
		10·1	Chloroform 1 : 7000.
7	10·3	10·2	Aether 0·2 ^o / _o .
		13·5	Aether 0·2 ^o / _o .

A számok a titrálásra elhasznált n/100 Na₂S₂O₃-oldat ccm.-t jelentik. 1 ccm. = 0·0558 ccm. O₂-vel.

E kísérletek tehát a legjobban bizonyítják, hogy a narkosist nem az oxydatio csökkenése, nem fulladás okozza, mert hiszen a mélyen alvó békaporontyoknak több O₂ állott rendelkezésükre, többet is használtak el, mint az ébred levők. Pedig ha a narkosist az O₂-hiánya okozná, akkor a bódítók hatásának azonnal meg kellett volna szünnie, mihelyt az O₂ partialis nyomásának emelésével sikerült az elaltatott állatról O₂-lélekezését a rendes O₂-tartalmú vízben ébred levő állatok O₂-elhasználása fölé emelni.

E kísérletek nagy jelentőségét éppen abban látom, hogy ilyen módon nemesak egyes kivételnek látszó esetben sikerül az O₂-lélekezésnek és narkosistnak egymástól való függetlenségét demonstrálni, mint pl. WARBURGNak a phenylurethannal, WINTERSTEINNAK az aethylalkohollal, hanem minden bódítóval egyformán.

Összetoglalva: a bódítószerek a sejt működésének megszüntetésével és a sejtben folyó, főleg oxydatióval járó vegyi folyamatok fel függesztésével természetsszerűleg csökkentik a sejt O₂-felhasználását. S ezért rendszeren a narkosis és O₂-lélekezés csökkenése együtt jár. De ez utóbbi nem oka, hanem csak részjelensége a narkosisnak, mert már több esetben sikerült a két folyamatot elválasztani egymástól, narkosist okozni az oxydatio csökkenése nélkül, viszont az O₂-lélekezést leszállítani narkosis nélkül.

IV. A narkosis befolyása a sejtek permeabilitására.

CHIARI¹¹⁰ — H. MEYER tanítványa — a máj autolysisének jelentékeny meggyorsulását tapasztalta, hogyha a májat aethergőzőknek tette ki, vagy ha a májat megfagyasztotta, aztán megint 38°-ra felmelegítette. Az utóbbi esetben a víznek fagyás okozta kiterjedése a sejtek plasmahártyájának szétszakadását s ezzel a sejtek tartalmának összeelegyedését idézi elő; így az autolysis enzimeit könnyebben és gyorsabban dolgozhatnak.

H. H. MEYER¹¹¹ szerint hasonló folyamaton alapszik a bódítószerek gőzeinek az autolysist gyorsító hatása. A plasmahártya és a habhoz hasonló szerkezetű protoplasma strukturája szerinte lipoidokból állanak; a bódítószerek ezeket a lipoidokat feloldják, fellazítják, ezzel ezek átjárhatóbbá lesznek, a sejt tartalom összekeveredhetik éppen úgy, mint a fagyás után, mely a válaszfalakat szétszakítja.

MANSFELD¹¹² midőn kimutatja, hogy bizonyos körülmények között a bódítószerek gyorsítják a magok csirázását, szintén lipoidoldással magyarázza ezt.

ALCOCK¹¹³ szerint a békabőr nyugalmi áramát az okozza, hogy a hámsejtek külső semipermeabilis hártáján a ionok különböző gyorsasággal haladnak át. Szerinte a bódítószerek a hártya átjárhatóságát fokozzák, a ionok sebességbeli különbségeit kiegyenlítik és ennek következtében szűnik meg a bódítók hatására a nyugalmi áram.

Mindezek alapján H. MEYER a narkosis lényegét a bódítóknak a lipoidokban való feloldódásában s ezzel a lipoid válaszfalak *permeabilitásának növekedésében* látja.

Ezzel szemben HÖBER¹¹⁴ joggal hangoztatja, hogy azt az állapotot, melyet CHIARI a hosszú és túlerős narkosissal előidézett, éppen olyan kevéssé lehet a rendes narkosissal összehasonlítani, mint a hámolysist. Mert a bódítók ezen hatása irreversibilis, holott a narkosis reversibilis folyamat: a bódító szer eltávolításával megszűnik a bénulás.

A bódítószerek lipoid oldóképessége már csak azért sem lehet a narkosis alapja, mert miként PRIBRAM és GOLDSCHMIDT¹¹⁵ kimutatták,

¹¹⁰ CHIARI: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. 60. k., 256. l.

¹¹¹ H. H. MEYER: Münch. med. Wochenschrift. 1909. 31. sz.

¹¹² MANSFELD: Pflügers Archiv. 1911. 143. k., 175. l.

¹¹³ ALCOCK: WINTERSTEIN után citálva.

¹¹⁴ HÖBER: Physikal. Chemie d. Zelle. 1914. IV. kiad., 465. l.

¹¹⁵ PRIBRAM és GOLDSCHMIDT: Zeitschr. f. exp. Therapie. 1909. 6. k., 1. l. — Pflügers Archiv. 1911. 137. k., 350. l.

a bódítók a narkosisnál szereplő concentrációkban nemesak, hogy nem oldják a lipoidokat, hanem egyenesen kiesapják.

Az újabb vizsgálók (HÖBER, LILLIE, LÖWE, WINTERSTEIN) a narkosis lényegét szintén a sejtfelszín permeabilitásának megváltozásában keresik. Csakhogy *a kísérleti eredményeik szerint a bódítók a permeabilitást nem növelik, hanem csökkentik.*

Ezek a vizsgálatok és elméletek szoros összefüggésben állanak a bioelektromosság keletkezésének modern teoriáival.

A bioelektromosság okának keresésében a különböző bűvárok különböző módszerekkel és úton egyértelműleg arra az eredményre jutottak, hogy a bioelektromosság azért keletkezik, mivel az electrolytek a szomszédos phasisokban a sejtben és a nyirokban különböző concentrációban vannak és mivel ezt a két phasist egymástól félig átteresztő membran választja el, mely az elektromos áram keletkezésének helye. Így pl. a leginkább elfogadott BERNSTEIN-féle elmélet szerint ez az áram diffúziós elektromotoros eredetű, melyet a ionoknak a határoló membranban való különböző sebessége okoz. Még pedig ez a sebességbeli különbség lényegileg a kationoknak belőlről kifelé való áthatolását teszi lehetővé, míg a sokkal lassabban haladó anionok a membranon nem hatolhatnak át. Minthogy azonban a kationok a membranból nem léphetnek ki — az anionok visszatartják őket —, ezért már rendes körülmények között a membran felszínén állandó elektromos feszültség székel. A membran éppen olyan elektromos polarisációval bír, mint a nyitott galvanelemekbe merülő fémrúdak a NERNST-féle galvanelem elmélet szerint.

Ha valamely szervet, pl. izmot átvágunk, akkor, mivel a metszéslapon nincsen semipermeabilis membran, ott a ionok egyenlő gyorsasággal haladhatnak: a feszültségkülönbség, az elektromos polarisatio megszűnik s ezért a metszéslap az ép felszínhez viszonyítva negatív elektromosságúnak mutatkozik. Az ép helyet a metszéssel összekötve, elvezethetjük az úgynevezett *nyugalmi áramot*.

Az *aktív áram*, mely akkor keletkezik, mikor a szervet izgatjuk, úgy magyarázható, hogy az izgatás helyén a membran permeabilitása fokozódik, mindkét ion egyenlő gyorsasággal haladhat rajta át, mintegy lyuk keletkezik az izgatás helyén s ezért válik az negatívvá. Ez a lyuk az izgatás hullámjának továbbterjedése után magától záródik. Tehát az *izgatás a membran polarisációját ideiglenesen megszünteti*. Ezzel szemben a bódítószert azáltal, hogy a membran átjárhatóságát csökkenti, meggátolja az izgatás permeabilitás fokozó hatását s ezzel a szerv ingerlékenységét és ingervezetőképességét megszünteti, vagyis narkosist okoz.

HÖBER¹¹⁶ kimutatta, hogy az alkalisók (főleg a kalium és rubidium sói), a membrant ott, ahol vele érintkeznek, negatívvá teszik, annak átjárhatóságát éppen úgy fokozzák, mint az izgatás s így ha az izom egyik végét alkalisóoldatba mártja, akkor az ép és a sóhatásnak kitett felszínről elektromos áram vezethető el. A különböző ionok ebbeli hatékonysága különböző és a sorrend, amelyben a hatékonyság nő, megfelel a lyotrop. sórnak, vagyis annak, amelyben a sók a hydrophyllkolloidokra való hatékonyságuk szerint sorakoznak. Ezért HÖBER azt tartja, hogy a sók ezen hatása is a hydrophyllkolloidoknak állapotváltozásán alapszik. A sejtet határoló membrán kolloidjait változtatják meg s ezzel annak permeabilitását fokozzák.

A bódítók a permeabilitást csökkentik, tehát ezeknek éppen úgy meg kell gátolniok az alkalisók okozta nyugtalmi áram keletkezését, mint az actio áramét. HÖBER¹¹⁷ bebizonyítja, hogy ez tényleg így van, pl. a phenylurethan 0.04%-os oldatban a Rb. nitrat okozta sóáram keletkezését a béka sartoriusán erősen csökkenti és késlelteti.

LILLIE¹¹⁸ az arenicola nevű féregnél tapasztalta, hogy ha ezt konyhasóoldatba tette, az izmai erősen összehúzódtak, a sejtjeiben levő pigmentek kivándoroltak, a ciliák működése megszűntek. Mindezt a hatást a bódítószerek meggátolják. Szerinte úgy az izomösszehúzás, mint a pigmentkivándorlás a permeabilitás fokozódásának jele, amelyet a narkosis meggátol.

ARRHENIUS és BUBANOVIC,¹¹⁹ valamint JOEL¹²⁰ kimutatták, hogy a bódítószerek híg oldatai gátolják a hypotonicus sóoldatok hämolyticus hatását, jóllehet töményebb oldatban maguk is feloldják a vértesteket.

MC. CLENDON¹²¹ ehhez hasonlóan pedig azt találta, hogy a bódító híg oldatai csökkentik a NaCl-nak a nitrátoldatba tett petékből való kivándorlását, töményebb oldatok ellenben fokozzák.

LEPESCHKIN¹²² pedig a tradescantia sejtjein állapította meg, hogy híg chloroform- és aetheroldatok a salétrom és festékek bejutását késleltetik, töményebb oldatok pedig fokozzák.

¹¹⁶ HÖBER: Pflügers Archiv. 1905. 106. k., 599. l.

¹¹⁷ HÖBER: Pflügers Archiv. 1907. 120. k., 492. l.

¹¹⁸ LILLIE: Americ. Journ. of Physiolog. 24., 29., 30., 31. k., cit. WINTERSTEIN után.

¹¹⁹ ARRHENIUS és BUBANOVIC cit. HÖRER: Physikalische Chemie. III. kiad., 466. l.

¹²⁰ JOEL: Pflügers Archiv. 1915. 161. k., 5. l.

¹²¹ MC. CLENDON: Americ. Journ. of Physiolog. 1915. 38. k., 183. l. cit. WINTERSTEIN után.

¹²² LEPESCHKIN: Bericht. d. deutsch. botan. Gesellsch. 1911. 29. k., 349. l.

Szerintük a permeabilitás csökkenése megfelel a bódítóhatásnak, a töményoldatban bekövetkező permeabilitás fokozódás ellenben mérgező, nem reversibilis hatás.

Hogyha sóoldatokat hárttyákkal elválasztunk, akkor az elektromos vezetőképesség mérésével a hárttya átjárhatóságáról s annak esetleges változásairól pontos számszerű adatokat nyerhetünk.

Ezt a módszert OSTERHOUT¹²³ és LOEWE¹²⁴ használták a bódítószerek hatásának tanulmányozására. Az előbbi a laminaria nevű tengeri algából készült 100—200 db. $\frac{1}{2}$ mm. vastag korongot pénztekercshez hasonló hengerbe állított össze s ezt sóoldatba téve, mérte az elektromos vezetőképességét. Ő is azt tapasztalta, hogy a bódítók hig oldatai (Aether 1%, Chloroform 0.05%) a vezetőképességet, tehát a sók permeabilitását reversibilisen csökkentik, ellenben töményebb oldatban növelik, csakhogy ez a hatásuk már irreversibilis, tehát a narkosissal nem azonos. LOEWE lipoidhárttyák permeabilitását vizsgálta hasonló módszerrel: szűrő papirosdarabkákat, melyeket kephalinnal, lecithinnel, cholesterinnel és phrenosinnel vont be, U-alakú üvegeső középső részébe illesztett be s ezzel a csőben levő sóoldatot elválasztotta. Ezután a készülék elektromos ellenállását a szokásos módon mérte chloroform, aether, chloralhydrat, isopral, morphin stb. hatása alatt. Megállapította, hogy a bódítószerek erősen növelik az ellenállást, tehát csökkentik a lipoidhárttya átjárhatóságát. Így pl. a chloroform 6—8-szor erősebben fokozta a lipoidhárttya ellenállását, mint a gelatina hárttyáját, vagy a tiszta szűrőpapirosét.

Hasonlóképen az aether sem tesz különbséget a tiszta szűrőpapiros és a gelatinás papiros között, ellenben a lipoidosénak permeabilitását lényegesen csökkenti. Az alkaloidák (morphin, strychnin) nem változtatják meg a vezetőképességet.

A lipoidanyagok, melyekre a bódítószerek hatnak, hydrophyllkolloidok; tehát az egyes kolloidrészecskéket vízmolekulák veszik körül, amelyek mintegy a kolloidrészecskékhez vannak kötve. LOEWE szerint ilyen hydrophyllkolloid-gel alkotja a protoplasma külső határoló rétegét, a bódítószerek mármint a lipoidrészecskékhez absorbeálódnak s a hydrophyllkolloidot hydrophobbá változtatják anélkül, hogy ezek a megkötött vizüket elvesztenék. Ennek következtében a lipoidmembran permeabilitása csökken; ott pedig, ahol a membran elektív permeabilitású volt s ezzel bioelektricus potentialkülönbséget tartott fenn, a mem-

¹²³ OSTERHOUT: Science 1913. 37. k., 111. l. cit. HÖRER után.

¹²⁴ LOEWE: Biochemische Zeitschrift. 1913. 57. k., 161. l.

brannak ez a specificus tulajdonsága s ezzel a sejt ingerlékenysége is megszűnik.

WINTERSTEIN¹²⁵ a béka hasfalából készült hárttyák permeabilitását tette vizsgálata tárgyává: kis üvegesövek végeit, vékony hasfalat kötve rájuk, elzárta, miután 0.7% Na Cl-oldattal megtöltötte azokat, melybe különböző bódítószereket is feloldott. Azután az üvegesöveket hypotonicus sóoldatba téve, megmérte a súlyváltozásukat és titrálással a Na Cl-tartalmuk változását.

WINTERSTEIN kísérletei szerint a *narkoticumok* a bódításnál szereplő oldataikban *legfőképpen a víznek a sejtbe való jutását csökkentik*, a sók permeabilitása rendszeren olyan csekély, hogy annak csökkenése kísérletileg csak akkor mutatható ki, ha az izom elhalása következtében a sók permeabilitása erősen fokozódva volt. A bódítók ezen permeabilitást csökkentő hatása teljesen reversibilis.

Nagy mérgező koncentrációban a bódítók ezzel ellentétben a sejtek átjárhatóságát növelik, esakhogy ez a hatásuk már teljesen irreversibilis.

Mind ezek a vizsgálatok — bár különböző módszerekkel különböző tárgyakon végeztek — egyértelműleg azt mutatják, hogy a bódítók hatása elsősorban a sejtet határoló felszín átjárhatóságának megváltoztatásában, csökkentésében áll. Ezt pedig, minden valószínűség szerint, a capillaraktivitásokkal összefüggő tulajdonságaik segítségével idézik elő. Mint capillaraktiv anyagok, a sejtet határoló phasis felszínén gyűlnek össze, innét könnyen behatolnak a sejtbe; részben oldódás, de valószínűleg adsorptio révén a sejt felszínén levő kolloidanyagokhoz kötődnek, ezeknek dispersitását csökkentik, ezzel a sejt permeabilitását csökkentik. Ennek a következménye pedig a sejt normális ingerlékenységének a megszűnése: a narkosis. Ha a bódítószert eltávolítjuk, akkor a sejt-felszín kolloidjainak állapota újból normálissá válik, helyreáll az electiv permeabilitás s ezzel a normalis működés.

Bár valószínű, hogy ezeknél a folyamatoknál nemesak a lipoid-kolloidok szerepelnek, hiszen a bódítószerek ott is hatnak, ahol lipoidok nincsenek s nemesak a lipoidkolloidokat, hanem a más fehérjekolloidokat is kiesapják: mégis rendes körülmények között a lipoidoknak ebben a tekintetben különleges szerep jut, mert a sejt felszíne lipoidokban gazdag és mert LOEWE kimutatta, hogy a bódítószerek erősebben hatnak a lipoidokból álló hárttya permeabilitására, mint a gelatinából készültére.

¹²⁵ WINTERSTEIN: Biochemische Zeitschrift. 1916. 75. k., 71. l.