

## Operationszwischenfall und Narkose\*

Johannes Georg Gostomzyk und Horst Leithoff

Institut für Rechtsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (BRD)

Eingegangen am 10. November 1972

### Operation Complications and Anaesthesia

*Summary.* In order to trace the exact causes of a lethal narcotic dosage, it is necessary to have a precise knowledge of the pharmacological properties of the anaesthetic concerned, as well as the dosage involved and application methods used. Narcotics vary greatly from one another in their chemical structure, and there is no generally accepted theory as to the manner in which they actually work in the body. This necessitates, therefore, reliance on determinations of concentrations with constant attention to the clinical effects.

The lipid-soluble narcotic gas, halothane, in varying degrees of concentration was examined in the blood both during and after routine clinical narcosis, as well as in the blood and tissue of experimental animals. As far as the lipid-soluble gases are concerned, it is possible to distinguish three affected areas: blood, parenchymatous organs and fat tissues. The gas concentration in the blood very soon reaches the same level as that of the air breathed in. In the parenchymatous organs (liver, kidney, muscles) and in the brain-tissue a level of concentration is reached the extent of which is determined by the amount of halothane in the blood. In the fat-tissues the concentration of the lipid-soluble gas obviously rises in linear proportion to the period of exposition, the gradient being above all dependent on the degree of circulation through the fat tissues (e.g. brown and white fat-tissues). The degree of concentration of an anaesthetic in fat-tissues makes it possible, therefore, to draw conclusions regarding the dosage and the length of exposure time. Fatty degeneration of the liver cells raises their absorption capacity for lipid-soluble gases. For mice with genetically determined adiposis and fatty liver, the concentration of the narcosis in the fatty-tissue of the liver was approximately four times greater than that found in the livers of normal experimental animals treated under the same conditions. This means that, when the liver is in a state of fatty degeneration it is possible to arrive at a toxic concentration of halothane in this organ, even if the dosage of the gas in the inhalation mixture is "normal". Only in the livers of the adipose mice, after exposure on four successive days to at least 0.5 Vol% of halothane in respiratory gas, was it possible histologically to observe a corresponding increase in the fatty degeneration of the liver.

*Zusammenfassung.* Zur Klärung der Kausalität bei einem tödlichen Narkosezwischenfall muß der Gutachter die pharmakologischen Eigenschaften des verwendeten Anaesthetics, seine Dosierung und Applikationsweise in die Begutachtung mit einbeziehen. Die Narkosemittel sind von sehr unterschiedlicher chemischer Struktur, eine allgemein anerkannte Theorie über ihre Wirkungsweise existiert nicht. Man bleibt deshalb auf Konzentrationsbestimmungen unter Beobachtung klinischer Effekte angewiesen.

Konzentrationsabläufe bei Inhalationsnarkosen mit dem lipoidlöslichen Narkosegas Halothan wurden während und nach klinischen Routine-narkosen im Blut und in Tierversuchen in Blut und Gewebe beobachtet. Es lassen sich drei Lösungskompartimente für lipoidlösliche Gase unterscheiden: das Blut, die parenchymatösen Organe und das Fettgewebe. Die Gaskonzentration im Blut gleicht sich schnell der in der Atemluft an. In den parenchymatösen Organen

\* Vortrag: 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Wien, 1972.

(Leber, Niere, Muskel) und auch im Hirngewebe bildet sich ein Konzentrationsplateau aus, dessen Höhe vom Halothanblutspiegel bestimmt wird. Im Depotfettgewebe steigt die Konzentration des lipoidlöslichen Gases in Abhängigkeit von der Expositionszeit offenbar linear an, wobei der Anstiegsgradient in erster Linie vom Durchblutungsgrad der Fettgewebe abhängt (Vergleich: braunes und weißes Fettgewebe). Narkosegas-Konzentrationsbestimmungen im Depotfettgewebe lassen deshalb Rückschlüsse auf die Dauer und die Dosierung der Gaszufuhr zu.

Durch eine Verfettung der Leberzelle erhöht sich ihre Lösungskapazität für lipoidlösliche Gase. Bei Mäusen mit genetisch bedingter Fettsucht und Fettleber war die Narkosegaskonzentration im Lebergewebe ca. 4fach erhöht gegenüber dem Lebergewebe normaler Vergleichstiere nach gleichen Expositionsbedingungen. Danach kann bei bestehender Fettleber isoliert in diesem Organ eine toxische Halothankonzentration auch bei „normaler“ Dosierung des Gases im Inhalationsgemisch erreicht werden. Nur in der Leber der adipösen Mäuse nimmt entsprechend die Lebervorfettung, nach Exposition an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bei mindestens 0,5 Vol% Halothan im Atemgas, histologisch nachweisbar zu.

*Key words:* Narkosezwischenfall — Halothanblutspiegel, Bestimmung.

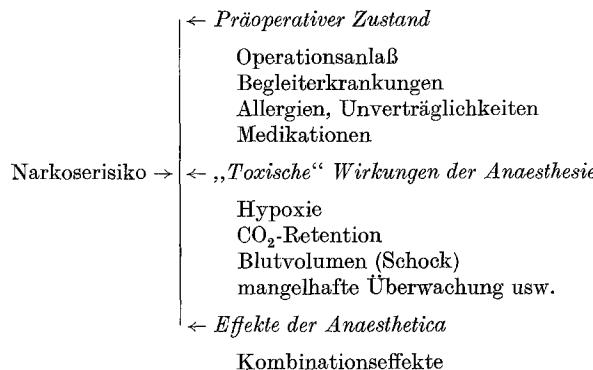


Abb. 1. Drei Gruppen von Faktoren, die das Risiko einer Narkose bestimmen

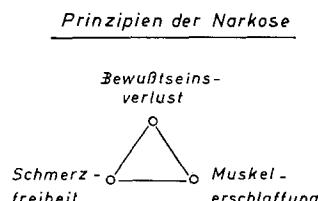


Abb. 2. Drei Grundprinzipien, die von einer modernen Narkose zu fordern sind

<i>Injektion</i>	<i>Inhalation</i>
Barbiturate	Stickoxydul
Propanidid	Kohlenwasserstoffe
Ketamine	(z. B. Äther, Zyklopropan)
Neurolept-A.	halogenierte KW
Muskelrelaxantien	(z.B. Halothan, Methoxyfluran)

Abb. 3. Einteilung der wichtigsten Anaesthetica nach der Art ihrer Applikation

Trotz der Fortschritte von Chirurgie und Anaesthesie hat auch heute jede Operation ihr Risiko, das im wesentlichen durch folgende 3 Punkte bestimmt wird (Abb. 1):

1. Präoperativer Zustand.
2. „Toxische“ Wirkung der Anaesthesie.
3. Effekte der Anaesthetica.

Der Punkt 1 ist durch Anamnese [1], klinisch-chemische [2] und pathologisch-anatomische Befunderhebungen zu klären, darauf soll nicht weiter eingegangen werden.

Für die Punkte 2 und 3 gilt ganz allgemein die Aussage von Stoffregen [3], wonach es in der Anaesthesiologie ganz offensichtlich ist, daß der Faktor „Erfahrung“ für die Sicherheit des Patienten entscheidender ist als etwa abstrakte pharmakologische Eigenschaften des verwendeten Anaestheticums. Diese Regel bleibt für den klinischen Bereich unbestritten. Der Gutachter muß sich jedoch bei der Klärung der Kausalität nach einem tödlichen Operationszwischenfall sehr wohl mit den pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Anaesthetica befassen.

Von einer Narkose sind folgende 3 Grundprinzipien zu fordern (Abb. 2):

1. Bewußtseinsverlust.
2. Schmerzfreiheit.
3. Muskelerschlaffung.

Zur Herbeiführung der Narkose stehen Stoffe verschiedenster chemischer Struktur zur Verfügung. Da bei den einzelnen Substanzen häufig eine der 3 geforderten Wirkungskomponenten überwiegt, werden bei den modernen Narkoseverfahren zur Vermeidung toxischer Konzentrationen verschiedene Mittel kombiniert. Eine einfache übersichtliche Einteilung der chemisch und pharmakologisch sehr verschiedenen Anaesthetica läßt sich nach ihrer Applikationsart treffen (Abb. 3). Die Gruppe der injizierbaren Anaesthetica ist von den Inhalationsanaesthetica zu unterscheiden.

Trotz der beachtlichen Entwicklung der Anaesthesieverfahren schätzt Gravenstein (1971) [4], daß von 1500—2000 anaesthetisierten Patienten einer infolge der Narkose verstirbt. Die Begutachtung derartiger Fälle wird durch die Tatsache erschwert, daß trotz einer Anhäufung von Einzelbefunden über den Einfluß der Narkotica auf das Gehirn keine gesicherten Vorstellungen über ihre molekulare Wirkungsweise existieren. Somit bleibt man auf Konzentrationsbestimmungen unter Beobachtung klinischer Effekte angewiesen.

Konzentrationsabläufe bei Injektionsnarkosen wurden von Kosaka *u. Mitarb.* [5] und von Drips *u. Mitarb.* [6] beschrieben. Die folgenden Untersuchungen befassen sich mit Konzentrationsabläufen bei Inhalationsnarkosen mit lipoidlöslichen Gasen, der wohl häufigsten Narkoseform. Durch Tierversuche sollte dabei geklärt werden, welche Aussagekraft postmortal durchgeführte toxikologische Untersuchungen in Blut und Gewebe besitzen. Als Narkosegas wurde Halothan verwendet, seine Bestimmung erfolgte mit Hilfe der automatischen Dampfraum-Gaschromatographie [7, 8]. Zur Trennung wurde eine Hallcomid M 18-Säule der Fa. Perkin-Elmer, Überlingen/Bodensee (Material-Type O S 83.14, Kieselgur 60 bis

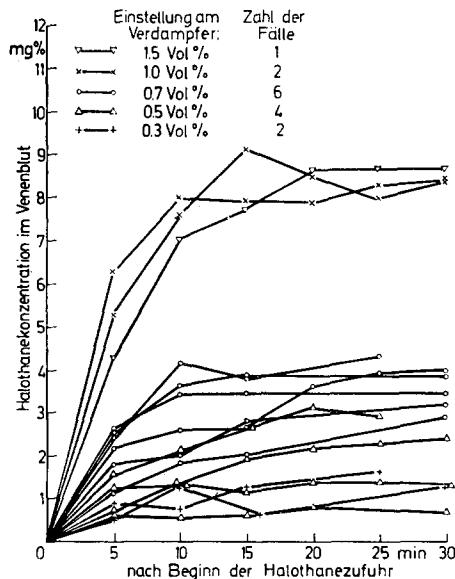


Abb. 4. Anflutung des Narkosegases Halothan während klinischer Routine-Narkosen bei 15 Patienten. Die Blutentnahmen erfolgen aus einer Armvene. Das Fehlen einer strengen Abhängigkeit zwischen der Einstellung am Narkosegasverdampfer und der Narkosegaskonzentration im Blut wird sehr wahrscheinlich durch unterschiedliche Verdampferleistungen bedingt. Narkosebedingungen: endotracheale Intubation, Relaxierung und Beatmung im halbgeschlossenen System

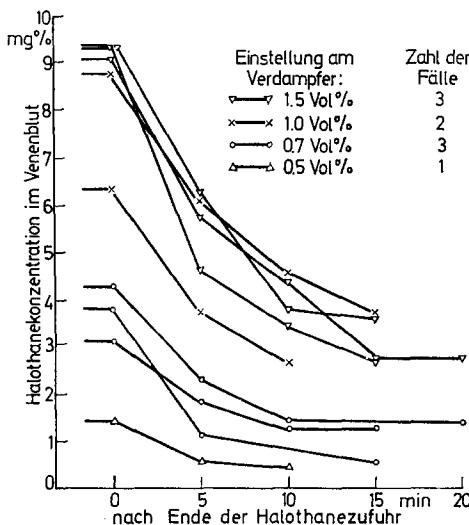


Abb. 5. Abfall der Halothankonzentration im Armvenenblut nach Beendigung der Narkosezufuhr bei Routine-Narkosen

100 mesh) verwendet. Die Proben wurden mindestens 30 min im Wasserbad bei 62° inkubiert. Die Injektortemperatur des Gaschromatographen (Multifrakt F 40

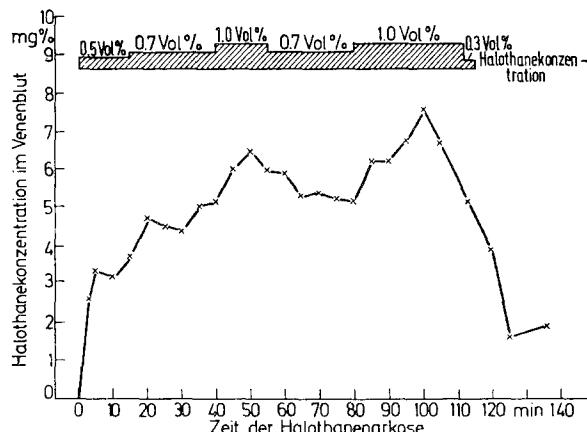


Abb. 6. Narkose bei einem 31jährigen Mann (169 cm, 72 kg, Relaxation, endotracheale Intubation). Die Halothankonzentration im Venenblut (Milligrammprozent) paßt sich relativ schnell den Konzentrationsänderungen im Inspirationsgemisch (Volumenprozent) an. (Die Konzentrationsangabe (Milligrammprozent) bezieht sich jeweils auf eine Lösung von Halothan in Aqua dest.)

der Fa. Perkin-Elmer) betrug  $150^\circ$ , die des Säulenofens  $82^\circ$ . Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

Die Ergebnisse gelten im Prinzip auch für Intoxikationen mit anderen lipoidlöslichen Kohlenwasserstoffen, z. B. bei jugendlichen Schnüfflern oder bei gewerblichen Vergiftungen. Über den Äthergehalt in Körperflüssigkeiten bei Narkosen hat Machata 1967 berichtet [9].

Zunächst soll der Verlauf der Halothankonzentration im Blut während klinischer Routine-narkosen an einem unausgewählten Patientengut dargelegt werden. Der Verlauf der Halothan-anflutung im Armvenenblut ist in Abb. 4 dargestellt. Innerhalb kurzer Zeit kommt es zur Ausbildung eines Konzentrationsgleichgewichtes zwischen der Halothankonzentration in der Atemluft und der im Blut. Nach Beendigung der Gaszufuhr (Abb. 5) fällt der Halothanblut-spiegel exponentiell ab mit einer Halbwertzeit von ca. 10 min. Wie schnell sich die Gaskonzen-tration im Blut während der Exposition Konzentrationsänderungen in der Atemluft anzu-passen vermag, zeigt Abb. 6. Mit nur geringer zeitlicher Verzögerung läßt sich die Gaskonzen-tration im Blut und damit die Narkosetiefe steuern.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß nach einem tödlichen Narkosezwischenfall, bei dem Reanimationsmaßnahmen mit künstlicher Beatmung und externer Herz-massage durchgeführt worden waren, die Gaskonzentrationen im Blut erheblich verändert sind. Die postmortale toxikologische Untersuchung des Blutes ergibt dann Daten, welche nicht die Bedingungen zum Zeitpunkt der Auslösung des Zwischenfalles wiedergeben. Unter Normalbedingungen werden bei einer Lungen-passage ca. 26% des Halothangehaltes im venösen Blut abgeatmet [10].

Weitergehende Informationen über den Narkoseverlauf lassen sich jedoch aus Gewebeuntersuchungen gewinnen, wie die folgenden Tierversuche zeigen.

Dazu wurden Albino-Ratten (Fa. Ivanovasz, Kiflegg) in einen abgeschlossenen Käfig ver-bracht, der von einem Gasgemisch (Lachgas 4 l/min; Sauerstoff 2 l/min; Halothan 1 Vol%) mit konstantem Halothananteil durchströmt wurde. Nach bestimmten Zeiten wurden die Tiere dekapitiert und der Halothanspiegel in den Organen bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in den folgenden Abbildungen erläutert.

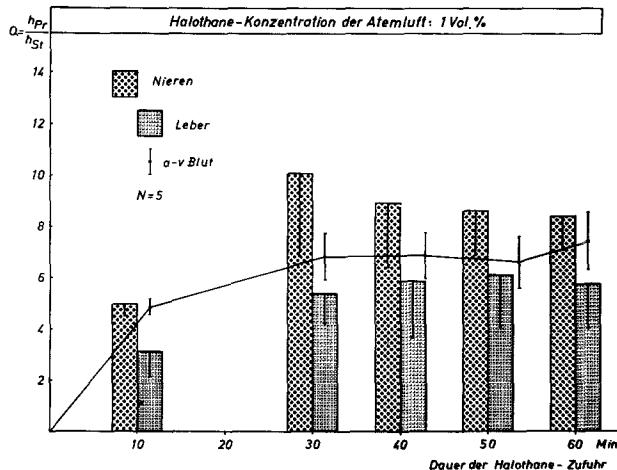


Abb. 7. Tierversuche zum Verlauf der Halothankonzentration während der Narkose in verschiedenen Organgeweben. Offenbar bildet sich ein Gleichgewicht zwischen den Halothankonzentrationen in Niere, Leber und Blut. Die Konzentrationsangabe  $Q$  ( $Q = \frac{h_{Pr}}{h_{St}}$ ;  $h_{Pr}$  = Höhe des Halothan-Peaks der Probe,  $h_{St}$  = Höhe des Peaks des internen Standards (tertiäres Butanol) im Chromatogramm) stellt einen Relativwert dar. Zur Umrechnung auf absolute Konzentrationen wäre eine Gewebsanalyse mit Bestimmung des Fettgehaltes erforderlich. Vergleiche dazu [8]

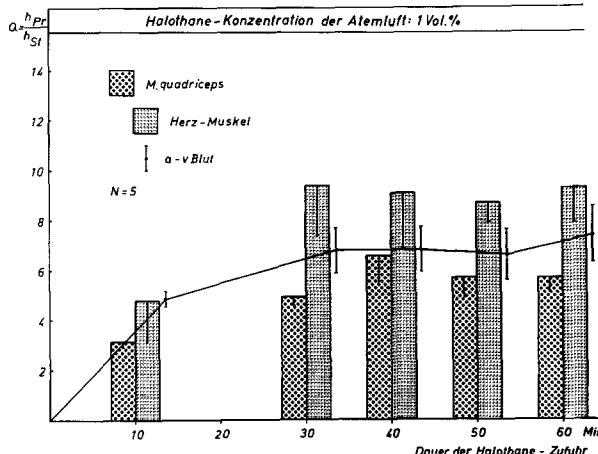


Abb. 8. Halothankonzentration im Herzmuskel- und im peripheren Muskelgewebe während der Halothanexposition bis zu 60 min

Die Abb. 7 zeigt den Halothankonzentrationsverlauf im Gewebe von Niere und Leber, in Relation zum Halothanblutspiegel, der als durchgezogene Linie dargestellt ist. Es bildet sich also im Blut und auch in den parenchymatösen Geweben ein Konzentrationsgleichgewicht zum Halothangehalt des Atemgases aus. Ähnliche Verhältnisse (Abb. 8) sind im Herzmuskel- und im peripheren Muskelgewebe zu beobachten.

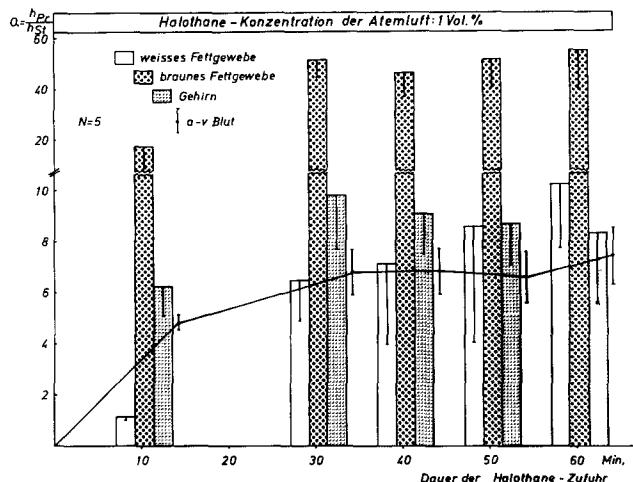


Abb. 9. Halothanaufnahme in Fettgewebe mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität und in das Gehirn. Das Depotfettgewebe (epididymaler Fettkörper der Ratte) zeigt bei verhältnismäßig geringer Stoffwechselaktivität nur eine langsam ansteigende Halothankonzentration

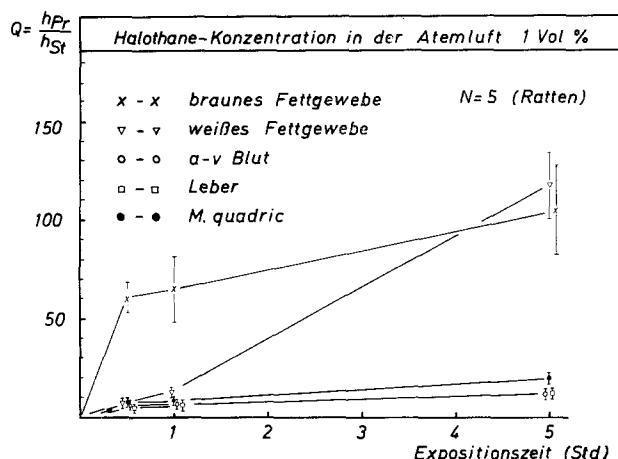


Abb. 10. Aufnahme lipoidlöslicher Gase in verschiedene Gewebe, dargestellt am Beispiel des Halothans. In den parenchymatösen Organen bilden sich Konzentrationsplateaus, während im weißen Depotfettgewebe in Abhängigkeit von der Expositionszeit ein annähernd linearer Konzentrationsanstieg zu beobachten ist

Unterschiedlich dazu verläuft die Aufnahme lipoidlöslicher Gase in Fettgewebe (Abb. 9). Es wurden Fettgewebe mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität untersucht. Der interscapuläre Fettkörper der Ratte, ein Organ der zitterfreien Thermo- genese, besteht aus braunem Fettgewebe, das wesentlich stoffwechselaktiver und damit auch stärker durchblutet ist als weißes Depotfett [11]. Als Depotfett wurde der Nebenhodenfettkörper der Ratte untersucht. Entsprechend der Durchblutung steigt der Halothangehalt im braunen Fettgewebe sehr rasch an, und das Gewebe erscheint schnell abgesättigt. Das weiße Depotfett dagegen zeigt nur einen sehr

langsamen, offenbar linearen Anstieg. Im Hirngewebe stellt sich, unter Ausbildung eines Konzentrationsplateaus, offenbar ein Gleichgewicht zwischen den guten Lösungsbedingungen bei hohem Lipoidgehalt des Gewebes und dem Spüleffekt bei hohem Durchblutungsgrad ein.

Die Verhältnisse werden deutlicher bei Langzeitexposition der Tiere über 5 Std (Abb. 10); hier läßt sich der lineare Konzentrationsanstieg im Depotfettgewebe gut erkennen. Ein derartiger linear ansteigender Konzentrationsverlauf erlaubt Rückschlüsse auf die verabreichte Gaskonzentration und die Expositionszeit.

Für den Menschen ist unter den Bedingungen einer Halothannarkose mit einer 95%igen Blut-Gewebe-Äquilibrierung, d. h. im wesentlichen eine Sättigung des Fettgewebes, erst nach 140 Std zu rechnen [10]. Es kann somit auch bei längeren Operationen mit einer konstanten Einbaurate pro Zeiteinheit gerechnet werden. Insbesondere unter Berücksichtigung des von Lutz angegebenen Halothanindex [12] sollte die toxikologische Gaskonzentrationbestimmung im Fettgewebe Hinweise auf die Narkosedauer geben. Reanimationsmaßnahmen oder kürzere Überlebenszeiten unter Schockbedingungen nach Beendigung der Narkosegaszufuhr dürften die Konzentrationen im Fettgewebe kaum verändern, da diese Gewebe bei zentralisiertem Restkreislauf kaum noch durchblutet werden.

Die Elimination lipoidlöslicher Gase aus parenchymatösen Organen verläuft exponentiell mit nur geringer zeitlicher Verzögerung gegenüber dem Abfall des Blutspiegels. Auch hier nimmt das weiße Depotfett eine Sonderstellung ein (Abb. 11). Während die Halothankonzentration im Blut, im braunen Fettgewebe und auch im Hirngewebe bereits abfällt, reißt das weiße Depotfett noch vorübergehend Halothan an sich, so daß es hier auch noch während der ersten Stunden

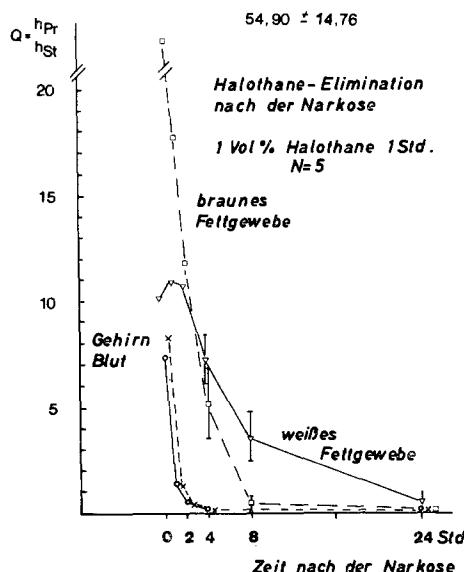


Abb. 11. Elimination des lipoidlöslichen Gases Halothan nach Beendigung der Exposition. Auch in dieser Phase steigt die Halothankonzentration im Depotfettgewebe noch vorübergehend an

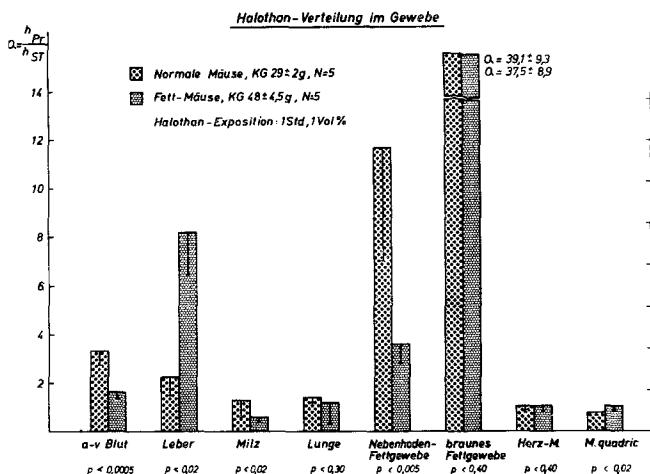


Abb. 12. Vergleich der Halothankonzentration in verschiedenen Organgeweben nach einstündiger Expositionszeit bei normalen NMRI-Mäusen und bei Mäusen mit genetisch bedingter Adipositas. In der Fettleber adipöser Mäuse findet sich eine ca. 4fach höhere Halothankonzentration

nach Expositionsende im Zuge einer Umverteilung zu einem zeitweisen Konzentrationsanstieg kommt.

An einem Beispiel soll demonstriert werden, wie derartige pharmakokinetische Untersuchungen auch bei der Aufklärung pathogenetischer Mechanismen hilfreich sein können. Das Narkosegas Halothan ist bei geeigneter Dosierung für die gesunde Leber offenbar nicht toxisch [13]. Jedoch wird die Kombination mit verschiedenen Lebernoxen wie Hepatitis-Virusinfektion, Schock, Hypoxie, Hypotonie, Trauma bei Oberbauchoperationen, Katecholamingabe, Bluttransfusion, schwere Infektionen sowie Gabe verschiedener Medikamente mit Halothan als Ursache für Lebernekrosen angesprochen [13—19].

Als wesentliche Begünstigung für die Hepatotoxicität lipoidlöslicher Gase erscheint eine vor der Exposition bestehende Leberverfettung. Die Abb. 12 zeigt vergleichsweise die Halothanaufnahme in das normale Lebergewebe gesunder NMRI-Mäuse und in das verfettete Lebergewebe einer homozygoten Variante der Hausmaus [20], die durch Adipositas und Leberverfettung gekennzeichnet ist. Der Fettgehalt der Leber normaler Mäuse beträgt etwa 6%, bei den adipösen Mäusen ca. 19% [21]. Der Halothangehalt im Lebergewebe erreicht bei adipösen Tieren unter gleichen Expositionsbedingungen eine ca. 4fach höhere Konzentration gegenüber gesunden Tieren. Es werden also trotz normaler Dosierung des Narkosegases in der Atemluft isoliert in einem Organ toxische Gaskonzentrationen erreicht.

Entsprechend ist bei adipösen Tieren nach Mehrfachexposition an 4 aufeinanderfolgenden Tagen (je 1 Std 0,5 Vol% Halothan) eine Zunahme der Leberverfettung zu beobachten (Abb. 13 u. 14), während normale Tiere nach gleichartiger Exposition keine lichtmikroskopisch nachweisbaren Leberveränderungen aufweisen.

Als Ergebnis der Tierversuche erscheint folgender Schluß zulässig: Für die Aufnahme lipoidlöslicher Narkosegase im Körper können die 3 Lösungskompartimente

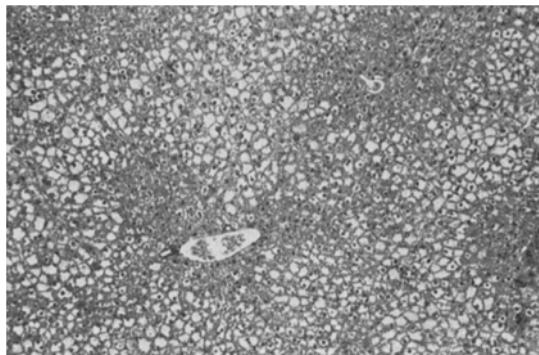


Abb. 13. Fettleber bei adipösen Mäusen. Vergrößerung: 85fach

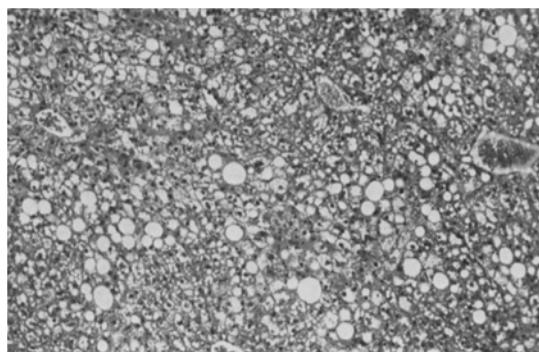


Abb. 14. Zunahme der Leberverfettung bei adipösen Mäusen nach Exposition bei 0,5 Vol% Halothan über 60 min an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Vergrößerung: 85fach

mente Blut, parenchymatöse Organe und Fettgewebe angenommen werden. Sie sind charakterisiert durch unterschiedliches Lösungsverhalten. Die Ausführungen sollten dazu dienen, für die forensisch-toxikologischen Untersuchungen nach Narkosezwischenfällen ein Schema anzubieten, um den Informationsgehalt der einzelnen Kompartimente richtig zu nützen.

### Literatur

1. Vogel, H.: Wichtige Daten zur Verminderung des Narkoserisikos. Anamnesen-Schema für den einweisenden Arzt. *Fortschr. Med.* **90**, 504 (1972).
2. Fodor, L.: Bedeutung der präoperativen Laborbefunde in der Anaesthesie. *Med. Welt (Berl.)* **21/46**, 2005 (1970).
3. Stoffregen, J.: Inhalationsnarkose. *Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb.* **3**, 89 (1968).
4. Gravenstein, J. S.: Medikamente in der Anaesthesie. In: *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie*, S. 317. München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1971.
5. Kosaka, Y., Takahashi, T., Mark, L. C.: Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* **31**, 489 (1969).
6. Drips, R. D., Eckenhoff, J. E., Vandau, L.: *Introduction of anaesthesia*. Philadelphia: Saunders 1961. Zit. nach: L. Stöcker, Narkose. Stuttgart: Thieme 1969.
7. Gostomzyk, J. G.: Bestimmung der Narkosegas-Konzentration im Blut mit der Dampfraum-Gas-Chromatographie. *Anaesthesist* **20**, 212 (1971).

8. Gostomzyk, J. G.: Über die Aufnahme lipoidlöslicher Kohlenwasserstoffe als Indikator für die Durchblutung von Fettgewebe und über die Steigerung ihrer Toxicität bei Leberverfettung. *Z. klin. Chem.* **10**, 521 (1972).
9. Machata, G.: Der Äthergehalt in Körperflüssigkeiten bei Narkosen. *Blutalkohol* **4**, 345 (1967).
10. Larson, C. P., Eger, E. J., Severinghaus, J. W.: The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology* **23**, 349 (1962).
11. Brück, K.: Die Bedeutung des braunen Fettgewebes für die Temperaturregelung des neu geborenen und kälteadaptierten Säugers. *Naturwissenschaften* **54**, 156 (1967).
12. Lutz, H.: Halothan-Index. Ein Vorschlag zur Definition der mittleren Halothan-Konzentrationen. *Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb.* **5**, 347 (1970).
13. Gall, E. A.: Report of the pathology panel national halothane study. *Anesthesiology* **29**, 233 (1968).
14. Pichlmayr, J., Pichlmayr, R.: Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan. Überblick über Literatur und eigene Erfahrungen. *Anaesthetist* **13**, 293 (1964).
15. Bennike, K. A., Hagelstein, J. O., Hansen, E. P.: Leberstörungen nach Halothannarkose post oder propter? *Anaesthetist* **13**, 289 (1964).
16. Allen, H. L., Metcalf, F. W.: A search for halothane lever complications. *Anaesth. and Analg.* **43**, 159 (1964).
17. König, G., Piess, G., Schilling, K.: Leberzellenschädigung im chirurgischen Krankengut. *Brunns Beitr. klin. Chir.* **214**, 465 (1967).
18. Elkington, S. G., Goffinet, J. A., Conn, H. O.: Renal and hepatic injury associated with methoxyflurane anesthesia. *Ann. intern. Med.* **69**, 1229 (1968).
19. Breitfelder, G., Krenn, J., Kucher, R., Neuhold, R.: Leber und Fluothane. *Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb.* **3**, 9 (1968).
20. Ingalls, A. M., Dickie, M. M., Snell, G. D.: Obese, a new mutation in the house mouse. *J. Hered.* **41**, 317 (1950).
21. Grimmel, K., Beneke, G., Brauchle, J., Rakow, L.: Zur Wirkung von Phenobarbital auf die Fettleber genetisch adipöser Mäuse. *Beitr. Path.* **142**, 275 (1971).

Prof. Dr. J. G. Gostomzyk  
Institut für Rechtsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität  
D-6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, Bau 18  
Bundesrepublik Deutschland