

Über Vergiftungsmöglichkeiten bei der örtlichen Betäubung mit Cocainersatzpräparaten*.

Von

L. Lendle, Münster i. W.

Die Lokalanästhesie gilt mit Recht ebenso wie die Inhalationsanästhesie als eine Entdeckung der naturwissenschaftlichen Forschung in der Medizin. Der rationelle Ausbau der örtlichen Betäubungsmethoden auf Grund tierexperimenteller Prüfungen und klinischer Erfahrung ermöglichte in den vergangenen Jahrzehnten ihre weite Verbreitung. Die theoretisch-pharmakologische Forschung fand dabei ihre wichtigste Aufgabe in der Beurteilung der Wirkungsbedingungen der vielen synthetischen Ersatzpräparate des Cocains, insbesondere hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkungsbreite.

Das pflanzliche Naturprodukt Cocain war wohl ein sehr zuverlässiges Betäubungsmittel, auch für die Oberflächenanästhesie, aber seine resorptiven Giftwirkungen waren zu groß. Es gelang nun schon sehr frühzeitig (*Einhorn* 1905), im Novocain ein weniger toxisches, synthetisches Ersatzprodukt zu finden, das für die Infiltrations- und Leitungsanästhesie eine hervorragende Eignung besitzt und sofort das Cocain verdrängte. Für die Oberflächenanästhesie war es freilich gänzlich unzureichend. Es sind inzwischen noch zahlreiche weitere Ersatzprodukte geprüft und in die Praxis eingeführt worden, die sich zum Teil auch als Oberflächenanaesthetica zu bewähren scheinen (*Larocain*, *Pantocain*, *Panthesin*, *Percain* usw.). Allen diesen Mitteln wird auf Grund experimenteller Prüfungen eine relativ geringe Toxizität und große Wirkungsbreite zugeschrieben. Sie mögen auch in mancher Hinsicht, selbst dem Novocain gegenüber, einige Vorzüge aufweisen, sie vermochten dieses aber nicht zu verdrängen. Novocain gilt wohl immer noch als das zuverlässigste und am wenigsten gefährliche Injektionsanaestheticum.

Die Zahl der Vergiftungsfälle oder Schädigungen bei der örtlichen Betäubung mit Novocain oder anderen Ersatzpräparaten scheint aber keineswegs so gering zu sein, wie man dies erwarten sollte von einem Verfahren, das die Inhalationsanästhesie bei weniger eingreifenden operativen Maßnahmen ersetzen soll. Wenn die *Mayo-Klinik* schon für die Jahre 1900—1913 die Mortalität bei Äthernarkosen nach vorsichtiger Auswertung mit 1:50000 angibt und wenn man heute diese Zahl vielleicht noch günstiger ansetzen darf (nach manchen Autoren etwa

* Ferdinand *Flury* zum 60. Geburtstag gewidmet.

1:100000), so muß die Lokalanästhesie doch mindestens die gleiche Gewähr für die Sicherheit bieten.

Bei der örtlichen Betäubung mit Cocainersatzpräparaten dürften sich in der Praxis Zwischenfälle aber relativ häufig einstellen, ihr Verlauf ist jedoch wohl nur selten ein tödlicher. Da solche Zwischenfälle trotz der üblichen Dosierungsbegrenzung und trotz der großen Wirkungsbreite der verwendeten Mittel einzutreten pflegen, hat man sie meist als Zeichen einer „Überempfindlichkeit“ aufgefaßt, die recht vielseitig bedingt sein kann (vgl. Lehrbuch der Toxikologie von *Flury-Zannger*, S. 24).

Dem Pharmakologen fällt die Aufgabe zu, aus der im Tierversuch erworbenen Kenntnis der allgemeinen Wirkungsbedingungen dieser Mittel Anhaltspunkte für das Verständnis solcher Überempfindlichkeitsreaktionen abzuleiten und dem Praktiker danach weitere Richtlinien für die Dosierungsbegrenzung und Indikationsstellung vorzuschlagen. Im folgenden sollen einige solche Möglichkeiten für die Erklärung resorptiver Nebenwirkungen bei der Lokalanästhesie erörtert werden. Dabei wird kein Bezug auf die gleichfalls häufig beobachteten örtlichen Gewebsschädigungen genommen werden.

Das größte Interesse finden naturgemäß im allgemeinen *Vergiftungen durch neu eingeführte Lokalanästhetica*, und es ist eine bekannte Tatsache, daß diese Mittel anfänglich, solange die Wirkungsbedingungen noch nicht genügend bekannt sind, häufiger Schädigungen veranlassen können. Es kann dann auf diese Weise auch ein an sich brauchbares Mittel in Mißkredit kommen.

Die Berücksichtigung der Ergebnisse des Tierversuches kann bei richtiger Bewertung solche Gefahren vermeiden lassen. Die Ermittlung der *Toxizität im Vergleich zu der des Cocains und des Novocains* wird schon einen Hinweis auf die oberste zulässige Dosierungsgrenze geben. Es muß dabei aber auch die Abhängigkeit der Empfindlichkeit von der injizierten Konzentration, dem Applikationsort und den besonderen Entgiftungsbedingungen beachtet werden, die bei einem neuen Anaestheticum die Toxizität ganz anders als beim Cocain oder Novocain beeinflussen können. Vor allem darf eine *Toxizitätsprüfung sich nicht allein auf eine Tierart beschränken*. Die Stoffwechselbedingungen und der Entwicklungsgrad des ZNS. bestimmen oft die Empfindlichkeit der Tiere. *Laubender*¹ hat so für das Percain nachweisen können, daß dessen toxische Wirkungen bei Tierarten mit weniger entwickeltem Nervensystem relativ größer sind, z. B. für das Kaninchen größer als für die Katze. Dabei können bei den einzelnen Tierarten auch die besondere Empfindlichkeit des Kreislaufes oder der Atmung mitsprechen.

Die an einigen Tieren ermittelte tödliche Grenzdosis darf auf keinen Fall schematisch auf den Menschen übertragen werden. Bei den ersten

Versuchen mit Percain sind in den letzten Jahren einige Vergiftungen vorgekommen, die bei vorsichtigerer Dosierung sich wohl hätten vermeiden lassen. Gerade bei Verbindungen, die wie Percain mehrfach stärker als Cocain und Novocain wirken, ist die Gefahr einer Überdosierung durch die Wahl zu hoher Konzentrationen (oder auch als Folge einer Verwechslung) besonders groß. Die Herstellerfirma hat heute, um jede Schädigung zu verhüten, die Dosierung von Percain streng begrenzt: 200 ccm 1/2000 = 0,1 g oder 90 ccm 1/1000 = 0,09 g oder 40 ccm 1/500 = 0,08 g. Bei der Einführung war dagegen 4 mg/kg als Maximaldosis betrachtet worden, da nach Tierversuchen erst 10 mg/kg tödlich wirkten. Es sind auch häufiger beim Menschen Mengen bis 250 mg, selbst ohne Adrenalinzusatz, gefahrlos injiziert worden. *Freund*², *Laubender*¹, *Fühner*³ und andere Autoren haben sich aber gelegentlich einiger Vergiftungsfälle gegen diese hohe Dosengrenze ausgesprochen und 1,0—1,5 mg/kg als höchste verträgliche Dosis bezeichnet. *Freund* hat dabei mit Recht darauf hingewiesen, daß man, solange noch keine genügende Erfahrung über die Verträglichkeit am Menschen vorlag, sich vergleichsweise an die für das Cocain bekannte Maximaldosis hätte halten müssen. Cocain besitzt eine amtliche Maximaldosis von 0,05 g. Da das Percain etwa 5 mal toxischer als das Cocain ist, war es notwendig, zunächst nicht mehr als 0,01 g pro Mensch zu injizieren. Bei dieser starken Dosierungseinschränkung war allerdings die Verwendungsfähigkeit ähnlich beschränkt wie beim Cocain. In dem von *Freund*² verwerteten Vergiftungsfall war die ohne Adrenalin verabreichte Menge Percain 0,13 g, lag also noch höher als die heute zugelassene Menge von 0,1 g. *Fühner*³ hat 2 Fälle von Percainvergiftung begutachtet, wo infolge einer Verwechslung einer 4prom. mit einer 1prom. Lösung 260 mg injiziert worden waren.

In ähnlicher Weise sind auch gelegentlich bei anderen neuen Mitteln durch die *Verwendung von zu hohen Konzentrationen* Vergiftungen eingetreten (mit Pantocain nach *Wagner*⁵). Unter solchen Bedingungen wird nach den prinzipiellen Feststellungen von *Braun*⁴ nämlich die resorptive Giftwirkung aller Lokalanaesthetica erheblich verstärkt. Es kommt dabei zu einer stärkeren Erhöhung der Konzentrationen im Blut, weil die Resorption die Gifte schneller herbeiführt, als sie im entgegenwirkenden Eliminationsprozeß wieder beseitigt werden können.

Dieser Faktor der *Eliminationsgeschwindigkeit der Anaesthetica* ist auf Grund von experimentellen Untersuchungen neuerdings auch stärker beachtet worden. Er kann wohl in manchem Fall die Ursache für eine besondere Überempfindlichkeit sein. Ferner dürfte die große Eliminationsfähigkeit einzelner Verbindungen (Novocain) ihre relativ geringe Toxizität und andererseits auch die geringere Eliminationsneigung (Percain) eine besonders hohe Toxizität mitbestimmen. *Wilkmann*⁶

hat solche Prüfungen für einige Anaesthetica systematisch durchgeführt, indem er in verschiedenen zeitlichen Abständen gleiche Teildosen wiederholt injizierte bis zum Eintritt des Todes. Er fand dabei eine Reihenfolge der Mittel nach ihrer Eliminationsfähigkeit, die übrigens eine Parallele besitzt in dem Verhältnis der tödlichen Grenzdosen bei subcutaner und bei intravenöser Zufuhr, weil hier die höhere Eliminationsfähigkeit einer Verbindung ihre Wirksamkeit unter der langsameren Resorption bei subcutaner Injektion abschwächen muß.

Es ist in diesem Zusammenhang auch die wichtige Frage gestellt worden, wo diese Elimination der Lokalanästhetica vor sich geht. *Ellinger* und *Hof*⁷ betrachten die *Leber als den Ort der Entgiftung* und konnten in Versuchen an lebergeschädigten Tieren zeigen, daß die Anaesthetica stärker toxisch wirkten als bei Normaltieren. Der Vorgang der Entgiftung dürfte wohl eine einfache hydrolytische Spaltung der Esterverbindungen sein. Auch das schlechter eliminierbare Percain, das ein Säureamid darstellt, dürfte im Organismus einer Verseifung unterliegen. *Ellinger* hat aus seinen Ergebnissen die praktische Folgerung gezogen, daß bei lebergeschädigten Patienten die Dosierung von Lokalanästhetica mit besonderer Vorsicht bemessen werden muß.

Besondere Bedingungen sind für die resorptive Vergiftung mit Cocainersatzpräparaten von den *verschiedenen Applikationsstellen* aus zu beachten. Die pharmakologische Bewertung stützt sich dabei hinsichtlich der Toxizität bei der Schleimhautanästhesierung besonders auf die Ermittlung der Resorptionsverhältnisse von der *Blasenschleimhaut* aus. *Wieland* und *Saito*⁸, *Kn. Möller*⁹ und *Fromherz*¹⁰ haben wertvolle Vergleichszahlen für die Resorption in Abhängigkeit von der Konzentration und von dem hemmenden Adrenalinzusatz sowie für die tödliche Grenzdosierung ermittelt. Dabei zeigte sich u. a., daß das am schnellsten resorbierbare Alypin relativ toxisch ist, während das Novocain nur wenig resorbiert wird, woraus sich vielleicht auch seine Unwirksamkeit bei der Schleimhautanästhesierung erklärt. Aber auch das leicht permeierende Cocain wird nur relativ wenig resorbiert, weil seine gefäßverengernde Wirkung den Abtransport hemmt. Die Resorptionswerte betragen bei 3stündiger Blasenfüllung 20—30 % der applizierten Mengen der einzelnen Mittel.

Diese relativ langsame Resorption von den Schleimhäuten aus kann nur bei solchen Mitteln eine für die Vergiftung ausreichende Konzentration im Blut entstehen lassen, die langsam eliminiert werden. In diesem Sinne ist z. B. ein von *Eichler*¹¹ beschriebener Fall von Vergiftung bei wiederholter Blasenpflung mit Percain lehrreich. Es wurden 2mal wöchentlich 4—5 Stunden anhaltende Füllungen der Blase mit 200 ccm Percain 1/200 vorgenommen. Bei Wiederholungen traten cerebrale Störungen auf: Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel.

Sonst dürften im allgemeinen die häufiger beschriebenen, auch gelegentlich tödlich verlaufenden Vergiftungen bei der Anästhesierung der Harnröhre und Blase nicht immer etwa den modernen Cocainersatzstoffen zur Last gelegt werden. Es handelt sich dabei meist um die Verwendung zu hoher Konzentrationen oder auch um die *Verletzung der Urethra* beim Einführen von Sonde und Cystoskop. Dadurch werden natürlich besonders günstige Resorptionsverhältnisse geschaffen. (Fälle von Pantocainvergiftung vgl. bei *Wagner*⁵ und *E. Massing*¹².)

Für die Beurteilung der Zwischenfälle bei der *Lumbalanästhesie* sind auch neuere Gesichtspunkte auf Grund experimenteller Untersuchungen entwickelt worden. Die Gefährdung bei der Lumbalanästhesie ist bekanntlich nicht gering. *Braun* hat (1921, Chirurgenkongreß) festgestellt, daß die Mortalität bei diesem Verfahren größer als bei der Inhalationsanästhesie ist, wenn seine Verwertung nicht auf die Anästhesierung von Genitalgegend und Hinterextremitäten beschränkt wird.

Man hat den gelegentlich auftretenden *Kollaps* zurückgeführt auf ein Hochsteigen des Anaestheticums im Liquor bis zu den Zentren in der Medulla obl. oder auch auf eine resorptive Vergiftung vom Blut aus. *Hill, Falkner* und *MacDonald*¹³ haben aber in einer experimentellen Prüfung an Katzen zeigen können, daß eine resorptive Wirkung als Ursache recht unwahrscheinlich ist, weil selbst bei intravenöser Injektion von Novocain für die Lähmung der Atmung die 10fache Menge notwendig ist im Vergleich zur direkten cysternalen Zufuhr.

Bei hoher Lumbalanästhesie erfolgt nicht wie bei der direkten Applikation auf die Medulla zunächst eine Atmungslähmung, sondern eine starke Blutdrucksenkung, der erst sekundär eine Atmungsbeeinträchtigung folgen kann. Diese Kreislaufschädigung beruht auf einer Ausschaltung der sympathischen Bahnen, über die normalerweise die aus dem Rückenmark kommenden Tonusimpulse zu den Gefäßen gelangen. Dieser Ausfall der sympathischen Bahnen scheint die wichtigste Ursache des Kollapses zu sein und ist praktisch um so bedeutsamer, als die Reizwirkungen, die bei einer Kohlensäureanreicherung physiologischerweise vom Vasomotorenzentrum ausgelöst werden, nicht mehr nach der Peripherie durchtreten können. Eine wesentliche Gefährdung soll die dann folgende Atmungslähmung sein, die übrigens auch durch die periphere Lähmung der Nervenzuleitungen zu den Atmungshilfsmuskeln verstärkt wird.

Neben dieser Kollapsgefahr bei der Lumbalanästhesie sind noch die *bekannteten Nachwirkungen* wie *Kopfschmerzen* usw. zu berücksichtigen. Eine eindeutige Klarstellung dieser Folgen ist noch nicht möglich gewesen. Ich möchte annehmen, daß hier nicht die mechanischen Bedingungen des veränderten Liquordruckes allein als Ursache ge-

nügen, sondern daß auch die resorptiven Giftwirkungen der Mittel mitspielen.

Im allgemeinen berücksichtigt man bei der Erörterung der Toxizität der Lokalanästhetica nur ihre erregenden und lähmenden Wirkungen auf das ZNS. Es gibt nun aber bei einer Gruppe von novocainverwandten Verbindungen, die wegen ihrer geringen Resorbierbarkeit gerade keine solche akuten Wirkungen auslösen können, noch *toxische Nebenwirkung auf den Blutfarbstoff*. Die einfachen Aminobenzoesäureester Orthoform und Anästhesin, die als schwer lösliche Verbindungen für die Wundanästhesie oder auch zur Anästhesierung der Magenschleimhaut Verwendung finden, führen gelegentlich zu medizinalen Vergiftungen unter Methämoglobinbildung. Dabei tritt die Verwandtschaft dieser Verbindungen mit dem Anilin dann wieder in Erscheinung. *Epstein* und *Hendrysch*¹⁴ haben neuerdings eine solche Vergiftung bei einem Säugling, bei dem häufig Magenspülungen mit Anästhesin ausgeführt wurden, beobachtet und Methämoglobin im Blut nachweisen können. Ein 2. Fall, bei dem ein Säugling nach Behandlung mit einer Salbe, die solche Anaesthetica enthielt, unter Krampferscheinungen erkrankte, ist von *M. Klein*¹⁵ beschrieben worden.

Außer den bisher betrachteten Möglichkeiten der Schädigung durch Ersatzpräparate des Cocains und des Novocains oder auch bei besonderen Applikationsbedingungen der verschiedenen Mittel sind nun auch die *toxischen Nebenwirkungen bei der üblichen Injektionsanästhesie mit Novocain-Adrenalin* zu erörtern.

Die Zahl derartiger Zwischenfälle ist viel größer, als es meist bekannt ist. *Schaps*¹⁶ hat 1921 bei 600 in Lokalanästhesie vorgenommenen Operationen eine genaue Überwachung der Nebenwirkungen ausgeführt. In 139 Fällen beobachtete er geringe Kreislaufstörungen, in 29 Fällen stärkere Störungen bis zum Kollaps. Daneben stellten sich auch cerebrale und vegetative Nebenreaktionen ein. Noch erschreckender ist die *Todesstatistik*, die *Seeger*¹⁷ im Anschluß an 2 eigenen Beobachtungen nach den Veröffentlichungen in der Weltliteratur unter Ausschaltung aller „unechten“ und „ungenau berichteten“ Fälle aufstellte. Es verblieben 64 *tödliche Novocainvergiftungen*, die von ihm sehr sorgfältig analysiert wurden. Einige neuere, tödliche Fälle sind auch von *Schloßmann*¹⁸ und von *van Itallie* und *Steenhauer*¹⁹ beschrieben worden.

Seeger hat die 64 erfaßten Todesfälle nach Novocain eingeteilt nach dem Ort, wo die örtliche Betäubung ausgeführt wurde:

11	Fälle von	Splanchnicusanästhesie,
10	„ „	Sacralanästhesie,
6	„ „	Lumbalanästhesie,
23	„ „	Tonsillektomien,
16	„ „	Eingriffen im Halsgebiet.

Insgesamt verteilen sich also diese Vergiftungen zu 53% auf Anästhesien in der Halsregion, davon zu 36% auf Tonsillektomien. Die Vergiftungen verliefen fast immer unter plötzlichem Atemstillstand und Krämpfen in wenigen Minuten tödlich, nur vereinzelt erst im Verlauf einiger Stunden. Nur die Vergiftungen bei der Lumbalanästhesie endeten erst in 1--3 Tagen tödlich.

Es sind verschiedene Hypothesen zur Erklärung dieser schweren Vergiftungen und auch der leichteren kollapsartigen Überempfindlichkeitsreaktionen bei der üblichen Verwendung von Novocain-Adrenalin z. B. in der zahnärztlichen Praxis aufgestellt worden. Zunächst hat man einmal die zuletzt genannten Störungen gar nicht dem Novocain zur Last legen wollen, sondern dem beigetzten Adrenalin. Auf die Adrenalinbeteiligung sollten schon die vorwiegend vasomotorischen Störungen hinweisen. Da auch die hierbei zur Resorption gelangenden Adrenalinmengen zu gering sind für eine direkte Vergiftung*, mußten Gründe für eine etwaige Adrenalinüberempfindlichkeit beigebracht werden. Steidle und Wiemann²⁰ haben im Tierversuch nur eine geringfügige Sensibilisierung der Adrenalinblutdruckreaktion durch gleichzeitige Novocainzufuhr nachweisen können. Langecker²¹ stellte fest, daß Adrenalin mit Novocain und anderen Aminobenzoessäurederivaten eine gelbe Farbreaktion liefert, der eine Umsetzung zwischen der NH₂-Gruppe und dem zweiwertigen Phenol zugrunde liegt. Dabei soll eine Toxizitätssteigerung des Gemisches auftreten können ohne gleichzeitige Abnahme des Anästhesievermögens der Lösungen. Schumann²² hat die Kreislaufnebenwirkungen auf einen zentral ausgelösten Vagus-effekt zurückzuführen versucht, der sich tierexperimentell unter gewissen Bedingungen reproduzieren läßt. Er hat mit dem Corbasil ein geeigneteres Adrenalinersatzpräparat zur Vermeidung solcher Zwischenfälle empfohlen.

Es mag sein, daß sich die kollapsartigen Überempfindlichkeitsreaktionen in therapeutischer Dosierung zum Teil aus diesem Verhalten erklären lassen. Es kann aber nicht bezweifelt werden, daß auch typische Vergiftungserscheinungen zur Beobachtung kommen, die nur dem Novocain und nicht dem Adrenalin zugeschrieben werden können, z. B. die Rauscherscheinungen, Krämpfe und die anhaltende Atmungs-lähmung.

Auffallend bleibt nur die Tatsache, daß die bei solchen Vergiftungsfällen maximal zur Resorption zur Verfügung stehenden Novocain-

* Zu wirklichen Vergiftungen mit Suprarenin ist es in den letzten Jahren bei lokalanästhetischen Eingriffen nur infolge fehlerhafter Rezeptur gekommen. Es ist verschiedentlich von Ärzten nicht klar genug ausgedrückt worden, daß der Suprareninzusatz tropfenweise zur Novocainlösung zu erfolgen hat, so daß der Apotheker z. B. das Novocain in der üblichen Lösung von Suprarenin 1/1000 löste. (Med. Klin. 1934, Nr 51.)

mengen oft recht gering sind im Vergleich zu den bei größeren Eingriffen oft vertragenen Novocainmengen. Auch wenn man annimmt, daß etwa bei den Eingriffen am Halsgebiet das Anaestheticum durch direkten Einstich in ein Gefäß oder infolge der günstigen Resorptionsbedingungen bei der starken Blutversorgung dieser Gegend schnell ohne Verluste zum ZNS. gelangte, so bleibt die Reaktion doch überraschend groß. Im Tierversuch liegt bei intravenöser Injektion jedenfalls die tödliche Grenzdosis noch weit höher.

*Jung*²³ hat die Gefahr der resorptiven Vergiftung durch intravasale Injektion besonders betont und in Versuchen mit *Taubmann*²⁴ gezeigt, daß das Adrenalin in der üblichen Zudosierung bei der intravenösen Zufuhr die Toxizität des Novocains bis fast aufs Doppelte verstärken kann. Immerhin sind im Tierversuch noch 35 mg/kg als tödliche Grenzdosis nötig, was pro Mensch etwa 2,1 g Novocain intravenös bedeuten würde.

*Seeger*¹⁷ lehnt diese „Gefäßtheorie“ von *Jung* auch grundsätzlich ab. Er geht bei seinen eigenen Erklärungsversuchen aber auch von der Tatsache aus, daß die Zwischenfälle bei lokalanästhetischen Eingriffen im Halsgebiet besonders gehäuft auftreten. *Seeger* glaubt aber nicht, daß es sich bei diesen plötzlichen Todesfällen überhaupt um eine resorptive Vergiftung handelt, sondern nimmt eine lokale Einwirkung der Anaesthetica auf die Blutdruckzüglererven im Halsgebiet als Ursache der Zwischenfälle an. Nach Diffusionsversuchen mit Farbstoffen an Leichen wird auch bei einer Umspritzung der Tonsillen der Vagus erreicht. Nach Versuchen an Kaninchen soll nach Cocainbetäubung der beiden Vagusstämme unter Pulsverlangsamung und Dyspnoe der Tod innerhalb von 10 Minuten eintreten, während Reizung oder Lähmung des Sympathicus ohne solche Folgen bleibt. Die Ausschaltung der afferenten Bahnen der Blutdruckzügler soll Kammerflimmern auslösen können. Die epileptiformen Krämpfe wären dann als Folge der Hirnanämie zu betrachten.

Diese Vorstellungen erscheinen physiologisch verständlich und vermögen vielleicht gerade die Sonderstellung des Halsgebietes zu erklären. *Seeger* erkennt daneben aber auch noch die Möglichkeit einer resorptiven Vergiftung mit Novocain bei anderer Lokalisation der Eingriffe an. Es sind mit Sicherheit auch solche Vergiftungen beobachtet worden, wo es sich um zentralnervöse Schädigungen gehandelt haben muß. *Van Itallie* und *Steenhauer*¹⁹ haben z. B. einen Fall beschrieben, wo nach 3 Injektionen von je 2,5 ccm einer 2proz. Novocain-Suprareninlösung im Kiefergebiet der Tod innerhalb weniger Minuten eintrat. Die gesamte dabei verabreichte Novocainmenge betrug 2,5 mg/kg, während in Tierversuchen gleichkonzentrierte Lösungen erst mit 110 mg/kg tödlich wirken.

In manchen Fällen mag vielleicht eine spezifische *Überempfindlichkeit des ZNS. auf Grund krankhafter Veränderungen* vorliegen. *Läwen* und *Kappis* (zit. nach *Braun*, Die örtl. Betäub. 1921) beobachteten z. B. bei einem Tabiker eine Überempfindlichkeit nach epiduraler Injektion von Novocain. Das könnte eine Analogie zu den neueren Erfahrungen über die leichtere Auslösbarkeit von Kardiazolkrämpfen bei Menschen mit organischen Hirnschädigungen, z. B. bei Epileptikern, darstellen. Für eine solche Auffassung sprechen auch 2 interessante Fälle, bei denen es nach Novocainanästhesie zu *Krampferscheinungen* und zur Ausbildung einer *vorübergehenden Totalamaurose* kam. *Decker*²⁵ beobachtete eine solche Störung nach Injektion von 50 ccm einer 0,5 proz. Lösung bei einem Patienten, der 4 Jahre vorher wegen einer traumatischen Epilepsie einer Schädeltrepanation unterzogen worden war. Der Amaurose gingen im direkten Anschluß an den operativen Eingriff (Rippenresektion) leichte Streckkrämpfe voraus. Der 2. Fall ist von *Haferkorn*²⁶ veröffentlicht worden. Bei einem an Tetanus erkrankten Kinde wurden in der Erholungsperiode 5 ccm einer 2proz. Novocainlösung zwecks Zahnextraktion injiziert. Nach Unruheerscheinungen und cerebralen Störungen traten noch viele Stunden später tonische Krämpfe und eine Totalamaurose auf, die in wenigen Tagen abklang.

Als letzte Möglichkeit für die Begünstigung einer resorptiven Vergiftung durch Lokalanästhetica sei noch kurz die *Kombination einer örtlichen Betäubung mit irgendwelchen allgemeinmarkotisch wirksamen Stoffen*, mit Opiumalkaloiden, Schlafmitteln oder gar mit Basisnarkosen erörtert. Die letzte Möglichkeit dürfte selten sein. Der Chirurg schätzt diese Kombination nicht, weil die Operation in örtlicher Betäubung im allgemeinen den psychischen Kontakt mit dem Patienten und dessen Selbstdisziplin voraussetzt. Es sind wohl auch kaum solche Vergiftungen beschrieben worden. Die Zufuhr von geringeren Mengen von Narcoticis und Analgeticis ist aber durchaus häufig. Vom pharmakologischen Standpunkt aus kann sie auch keineswegs als unzureichend bezeichnet werden, da sie ja sogar in den ersten Stadien einer leichteren Vergiftung durch Anaesthetica den zentralnervösen Erregungen entgegenwirken kann. Nur wenn eine solche Vergiftung sehr schnell zur Atemlähmung führen sollte, dann wäre die Addition der narkotischen Wirkung natürlich ein Nachteil. Von *Barke*²⁷ ist diese Frage neuerdings am Hund studiert worden. Bei Ermittlung der Toxizität von Novocain und Tutocain (intraparitoneale Injektion) wurde die Wirksamkeit an mit Chloralhydrat vorbehandelten Tieren nicht verändert gefunden. Es mögen hier freilich Unterschiede je nach Dosierung und Wahl der Narkotica bestehen. Amerikanische Autoren (*Knoefel* und Mitarbeiter²⁸) fanden die Toxizität von Cocain, Novocain u. a. in Äthernarkose und nach Gaben von $MgSO_4$ erhöht, in der Barbitur-

säurenarkose (Veronal und Amytal) dagegen bis auf die Hälfte oder ein Drittel erniedrigt. Dementsprechend empfehlen sie auch, die Barbitursäurederivate als Vorbeugungsmittel gegen die Vergiftung durch Lokalanaesthetica zu verwenden.

Nach den vorausgegangenen Ausführungen scheint eine so schematische Maßnahme zur Verhütung von Zwischenfällen aber nicht ausreichend, um alle Möglichkeiten der Schädigung zu verhüten, z. B. den etwaigen Kreislauftod bei Ausschaltung der Blutdruckzügler oder die Kollapsneigung. Es ist zweckmäßiger, die therapeutischen Eingriffe erst nach der jeweiligen Reaktion einzurichten.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Laubender*, Dtsch. med. Wschr. **1930**. — ² *Freund, H.*, Klin. Wschr. **1929**, Nr 31 u. Vergiftgtsfälle **2**, A 104 (1931). — ³ *Fühner*, Vergiftgtsfälle **3**, B 27 (1932). — ⁴ *Braun*, Die örtliche Betäubung. Leipzig 1921. — ⁵ *Wagner*, Vergiftgtsfälle **5**, B 51 (1934). — ⁶ *Wilkemann, B.*, Schmerz usw. **4**, 234 (1932). — ⁷ *Ellinger, Ph.*, u. *Hof*, Ebenda **1929**, H. 1. — ⁸ *Wieland u. Saito*, Arch. f. exper. Path. **102**, 367 (1924). — ⁹ *Fromherz, K.*, Ebenda **158**, 1 (1931). — ¹⁰ *Möller, Kn.*, Ebenda **170** (1933). — ¹¹ *Eichler, O.*, Vergiftgtsfälle **4**, A 367 (1933). — ¹² *Masing, E.*, Ebenda **7**, A 631 (1936). — ¹³ *Hill, Falkner u. MacDonald*, J. of Pharmacol. **47**, 151 (1933). — ¹⁴ *Epstein u. Hendrysch*, Mschr. Kinderheilk. **58** (1933). — ¹⁵ *Klein, M.*, Vergiftgtsfälle **7**, 121 (1936). — ¹⁶ *Schaps, Th.*, Münch. med. Wschr. **1922**, 854. — ¹⁷ *Seeger, Th.*, Arch. Ohr- usw. Heilk. **132**, 49 (1932). — ¹⁸ *Schloßmann, A.*, Vergiftgtsfälle **2**, A 166 (1931). — ¹⁹ *Van Itallie, L.*, u. *Steenhauer*, Ebenda **3**, A 205 (1932). — ²⁰ *Steidle u. Wiemann*, Z. exper. Med. **60**, 369 (1924). — ²¹ *Langecker, H.*, Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1895. — ²² *Schaumann, O.*, Med. u. Chem., I. G.-Farbenindustrie **1**, 158 (1933). — ²³ *Jung*, Arch. Ohr- usw. Heilk. **129**, 307 (1931). — ²⁴ *Taubmann u. Jung*, Arch. f. exper. Path. **156**, 18 (1930). — ²⁵ *Decker, A.*, Dtsch. med. Wschr. **1922**, 802. — ²⁶ *Haferkorn, M.*, Ebenda **1934**, 439. — ²⁷ *Barke, A.*, Diss. Hannover 1936. — ²⁸ *Knoefel u. Mitarbeiter*, J. of Pharmacol. **33**, 265.