

IV.

Ueber ein neues locales Anaestheticum, das Eucain.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Berlin.)

Von Dr. Gaetano Vinci aus Messina.

Das Gebiet der localen Anästhesie kann nicht als abgeschlossen betrachtet werden, obgleich eine grosse Anzahl von Arbeiten über diesen Gegenstand existiren, was nicht wunderbar ist, da die locale Anästhesie in hohem Grade das praktische Interesse in Anspruch nimmt. Seit der Entdeckung Pelikan's in St. Petersburg (1867) und Koehler's über die anästhesirenden Eigenschaften des Saponins, und besonders seit der Einführung des Cocains in die Praxis durch Koller, ist man bemüht gewesen, andere Körper zu finden, welche eine ähnliche Wirkung zeigen.

Einmal geschah dies aus rein theoretischen Gründen, andererseits aus dem Bedürfniss, Substanzen für die Praxis benutzen zu können, welche weniger Gefahren darbieten.

Die Methode unsere Kenntnisse zu erweitern, kann einmal die rein empirische sein, oder wir versuchen, nach den Grundzügen moderner pharmakologischer Untersuchungen neue Körper aufzufinden, d. h. wir trachten die chemische Constitution der angewandten Substanzen mit der Wirkung in Beziehung zu bringen. Um zu erkennen, ob eine Substanz anästhesirende Eigenschaften besitzt, reicht der Laboratoriumsversuch vollkommen aus.

Man benutzt am besten das thierische Auge und die physiologische Reaction der Hautmuskulatur. Allerdings muss man alle jene Cautelen berücksichtigen, wie sie aus zahlreichen Versuchen Prof. Liebreich's und seiner Schüler sich ergeben haben, d. h. einmal muss die normale Empfindlichkeit der Cornea und der Sclera festgestellt werden, unter Berücksichtigung der Thatsache, dass, durch das Ganglion ciliare bewirkt, eine verschiedenartige Anästhesie der Cornea und der Sclera statt-

findet; ferner muss die Vascularisation der Conjunctiva bulbi und das Verhalten der Musculatur geprüft werden. Eine weitere Methode, welche sehr schnell Auskunft über die Wirkung ertheilt, ist die Prüfung der Reflexe seitens der Hautmusculatur, die bei Thieren meistens sehr gut reagirt. Bei der subcutanen Injection anästhesirender Substanzen beobachten wir nehmlich, dass durch einen Stich mit einer Nadel von der Umgebung der Injectionsstelle aus keine Hautbewegung durch die Hautmusculatur eintritt.

Durch genaue Anwendung dieser Methode gelang es, eine grosse Reihe Körper zu finden, welche eine locale Anästhesie hervorrufen, dabei aber gleichzeitig unter Erzeugung einer mehr oder weniger starken Hyperämie Schmerz bewirken; das Bekanntwerden dieser Thatsache hat vor manchen therapeutischen gefährlichen Missgriffen bewahrt. Alle diese Körper sind mit dem Namen „Anaesthetica dolorosa“ von Liebreich ¹⁾ bezeichnet worden. Der von anderer Seite gemachte Vorschlag, sie als Anaesthetica excitantia zu bezeichnen, scheint nach meiner Auffassung zu dem Irrthum zu verleiten, dass eine allgemeine excitirende Wirkung den Körpern zukommt, was nicht der Fall ist.

Dieser Gruppe nicht zugehörig ist das Cocain, welches eine ganz besondere Stellung einnimmt. Es erzeugt Anästhesie ohne Hyperämie hervorzurufen. Im Gegentheil, es bewirkt eine locale Ischämie.

Es erschien mir nun von Interesse, zu erforschen, ob andere, dem Cocain der Constitution nach nahe stehende Körper anästhesirende Eigenschaften besitzen und, wenn dies der Fall ist, ob sie der Gruppe der Anaesthetica dolorosa, oder jener des Cocains zugerechnet werden müssen.

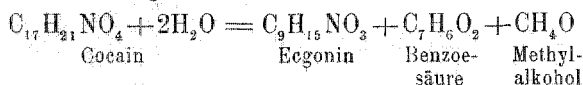
Ich verdanke der Güte des Herrn Geheimraths Prof. Liebreich ein neues synthetisch dargestelltes Präparat, welches schon Angesichts seiner chemischen Constitution erwarten liess, dass es ähnlich wie das Cocain local anästhesirende Eigenschaften besitzt.

¹⁾ Liebreich, Ueber locale Anästhesie. Verh. d. 7. Congr. f. innere Med. Bd. VII. — Liebreich, Extrait des compt. rend. de la Soc. de Biologie. 14. April 1888. — W. Bussenius, Locale Anästhesie bei Thieren. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — A. v. Kunowski, Die ätherischen Oele als Anaesthetica dolorosa. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — B. Müllerheim, Beitrag zur Wirkung der Anaesthetica dolorosa. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

Diese Erwartung ist in der That durch das Experiment bestätigt worden.

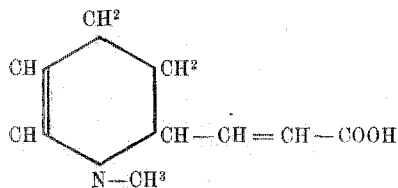
Für diese Frage des Zusammenhanges der Wirkung mit der Constitution bot sich eine gute Gelegenheit dar durch die Untersuchungen Merling's, welche es möglich machten, ein reiches Material zu benutzen. Es ist bei der Besprechung unumgänglich nothwendig, die etwas abseits liegende chemische Frage genau in's Auge zu fassen.

Das Cocain wurde im Jahre 1860 von Niemann aus den Blättern der Cocapflanze isolirt. Seine Zusammensetzung $C_{17}H_{21}NO_4$ ermittelte Lossen. Derselbe stellte fest, dass das Cocain beim Erhitzen mit concentrirten Mineralsäuren oder Barytwasser in Ecgonin, Benzoesäure und Methylalkohol zerfällt, im Sinne der Gleichung:

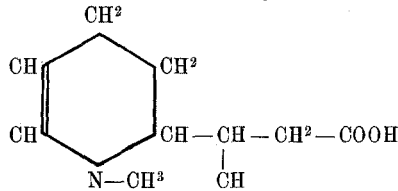


wonach das Cocain also aufzufassen ist als Benzoyl-Methyl-Ecgonin $(C_9H_{15}NO_3)OCH_3$.

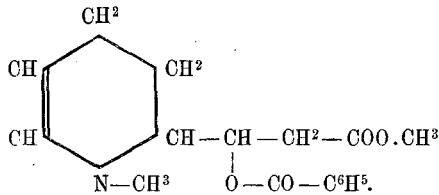
Das basische Spaltungsprodukt des Cocains, das Ecgonin, ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen und zwar haben an der Erforschung seiner Constitution Merck, Skraup, Stoehr und namentlich Einhorn, Liebermann, Giesel und Merling gearbeitet. Merck fand, dass Ecgonin beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid ein Molekül Wasser abspaltet und in eine Base $C_9H_{13}NO_2$ übergeht, die er Anhydroecgonin nannte. Diese Base machte Einhorn zum Ausgangspunkt umfassender werthvoller Untersuchungen, die ihn, im Einklang mit dem von Stoehr bewirkten Abbau des Ecgonins zu α -Allylpyridin, dazu führten, das Anhydroecgonin als Methyl-tetrahydropyridylacrylsäure



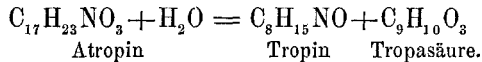
das Ecgonin als Methyltetrahydropyridylmilchsäure



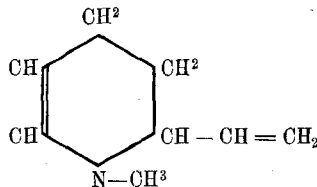
aufzufassen. Für das Cocain selbst folgte hieraus die Constitutionsformel



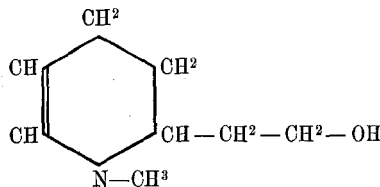
Eine ähnliche Spaltung, wie das Cocain erleidet Atropin unter dem Einfluss von Mineralsäuren oder Barytwasser. Es zerfällt hierbei in Tropin und Tropasäure



Auch das Tropin geht, wie das Ecgonin, beim Behandeln mit wasserentziehenden Mitteln in eine, um die Elemente eines Moleküls Wasser ärmere Base $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$ über, die von ihrem Entdecker Ladenburg Tropidin genannt wurde und für die er auf Grund eingehender Untersuchungen die Constitutionsformel

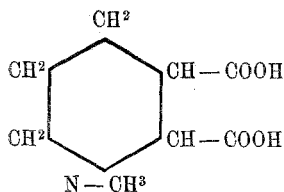


aufstellte, während er dem Tropin die Formel

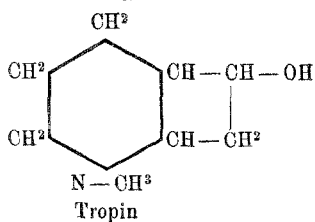


zuerkannte (Methyl-Oxäthyl-Tetrahydropyridin). Ladenburg's Formeln für Tropin und Tropidin einerseits und andererseits die Formeln Einhorn's für Ecgonin und Anhydroecgonin liessen einen nahen Zusammenhang zwischen den basischen Spaltungsprodukten des Atropins und Cocains erkennen, der von Einhorn im Jahre 1889 durch directe Umwandlung von Anhydroecgonin in Tropidin experimentell erwiesen wurde. Von dem Zeitpunkte dieser wichtigen Entdeckung an datirt eine neue Epoche in der Geschichte des Cocains, insofern als nun alle auf die Erforschung des Tropins gerichteten und zu richtenden Arbeiten auch einen bestimmten Aufschluss über die Constitution des Ecgonins geben mussten.

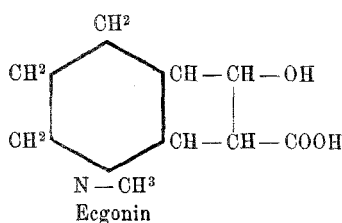
Im Jahre 1891 tauchten zum ersten Mal gewichtige Bedenken gegen die Richtigkeit der Ladenburg'schen Tropinformel auf. Liebermann wies nach, dass die von Merling durch Oxydation des Tropins mit Chromsäure erhaltene Tropinsäure $C_8H_{13}NO_4$, wie letzterer schon früher annahm, zweibasisch sei. Gleichzeitig erhielt Liebermann dieselbe Säure auch durch Oxydation von Ecgonin, wodurch von Neuem die nahen Beziehungen zwischen Tropin und Ecgonin dargelegt wurden. Liebermann fasste, wie Merling, die Tropinsäure als eine Dicarbonsäure des Methylpiperidins



auf und verwarf, um für die Bildung derselben eine Erklärung zu finden, die bis dahin allgemein anerkannten Formeln Ladenburg's und Einhorn's für Tropin und Ecgonin, an deren Stelle er die Formel



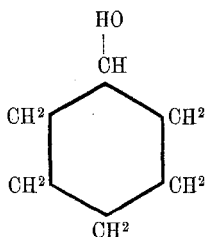
und



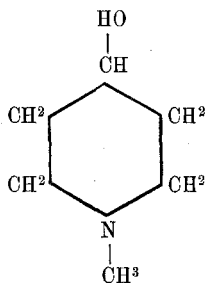
vorschlug, von denen die erstere sich mit der schon früher von Merling aufgestellten Tropinformel deckt.

Im Jahre 1891 nahm Merling die Untersuchung des Tropins wieder auf und stellte fest, dass demselben in der That nicht die Ladenburg'sche Formel zukommt, sondern dass das Tropin sich folgendermaassen aus der Combination zweier Verbindungen darstellt, nemlich:

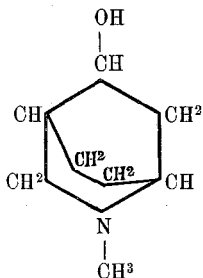
1) aus dem Hexahydrophenol, d. h. einem Phenol, in welchem alle Doppelbindungen verschwunden und statt dessen zur Sättigung Wasserstoffatome eingetreten sind



und 2) aus dem γ -Oxymethylpiperidin, einem Derivat jener Base, welche aus dem Pfeffer gewonnen wird

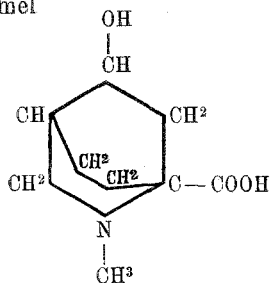


Aus diesen beiden Formeln setzt sich die Verbindung zusammen



welche das Bild des Tropins repräsentirt. Hier ersieht man, dass die beiden Ringe zusammengetreten sind, indem beide Ringe 4 Kohlenstoffatome zusammen haben.

Damit fiel natürlich auch die bis dahin herrschende Ansicht über die Constitution des Ecgonins, für welches sich nunmehr und nachdem im weiteren Erfolg der durch obige Untersuchung der Forschung erschlossenen Wege von Einhorn die Stellung der Carboxylgruppe COOH zum Stickstoffatom endgültig festgestellt worden war, die Formel

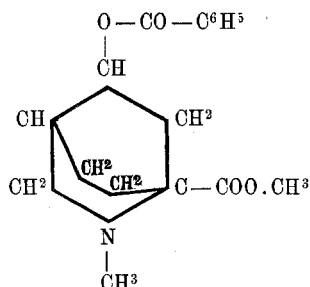


als Ausdruck seiner Constitution ergab. Durch neuere Arbeiten von Ejkmann, sowie von Einhorn und insbesondere Willstätter ist die Richtigkeit dieser Formel so gut wie ausser Zweifel gestellt worden. Andererseits ersieht man, wie es vorher behauptet wurde, dass die Aehnlichkeit zwischen Tropin und Ecgonin eine complete ist. Dass es sich hier nicht um ein reines Formelspiel handelt, dafür ist der beste Beweis, dass, wie bereits erwähnt, ein Derivat des Ecgonins, nemlich das Anhydroecgonin, in das Tropidin übergeführt worden ist (Einhorn). Während nach der älteren Auffassung von der Constitution des Ecgonins, Carboxyl und Hydroxyl in demselben als Substituenden in der Seitenkette fungiren, sind diese, wie die eine Formel erkennen lässt, in Wirklichkeit direct an die Kohlenstoffatome der ringförmig geschlossenen Kette gebunden. Das Ecgonin ist demnach *n*-Methyl- γ -oxypiperidincarbonsäure, in der ein α - und ein β -Kohlenstoffatom des Piperidinringes durch die Brücke

$$-\text{CH}^2-\text{CH}^2-$$
mit einander verbunden sind.

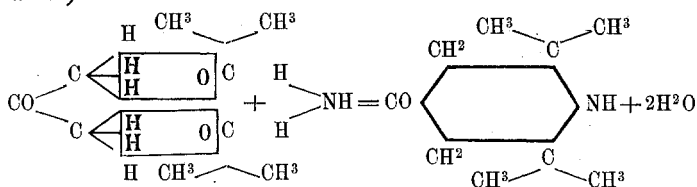
Ersetzt man nun den Hydroxylwasserstoff durch das Radical der Benzoesäure, durch das Benzoyl, und den Carboxylwasserstoff durch das Radical des Methylalkohols, durch

das Methyl, so resultirt Cocain, für welches sich nach Obigem die folgende Formel ergibt:

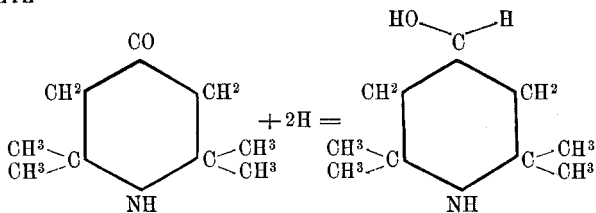


Bei der nunmehr gewonnenen Anschauung über die Constitution des Cocains schien es wünschenswerth, solche Körper zu benutzen, welche durch Einführung der Gruppen oder Aenderung der Gruppenstellung den Zusammenhang mit der Cocainformel nicht aufgeben haben.

Um solche Körper zu finden, könnte man von dem Cocain ausgehen. Es ist jedoch von Emil Fischer im Jahre 1886 ein anderer Weg vorgezeichnet worden. Er ging von dem durch Heintz entdeckten Triacetonamin aus. Dasselbe entsteht durch Einwirkung von Ammoniak auf Aceton (durch Condensation von 3 Mol. Aceton mit 1 Mol. Ammoniak unter Austritt von 2 Mol. Wasser)

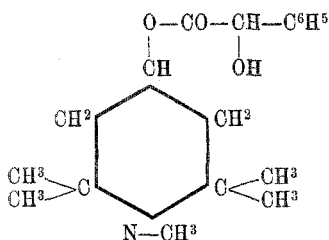


Bei der Reduction durch 2 Atome H entsteht Triacetonalkamin



Triacetonamin + Wasserstoff = Triacetonalkamin.

Aus dem Methylderivat des Triacetonalkamin entsteht, wie E. Fischer zeigte, durch Austausch des Hydroxylwasserstoffes gegen das Radical der Mandelsäure ein Körper

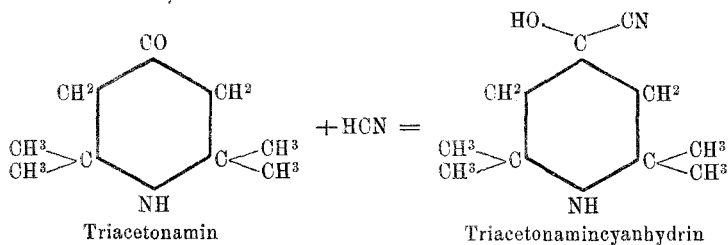


der wie Atropin und Homatropin ausgesprochene Mydriasis erzeugt¹⁾. Diese Beobachtung gewann erheblich an Interesse, nachdem erkannt war, dass, wie im Triacetonalkamin, so auch im Tropin ein in Parastellung zum Stickstoff hydroxylirtes Derivat des Piperidins vorliegt.

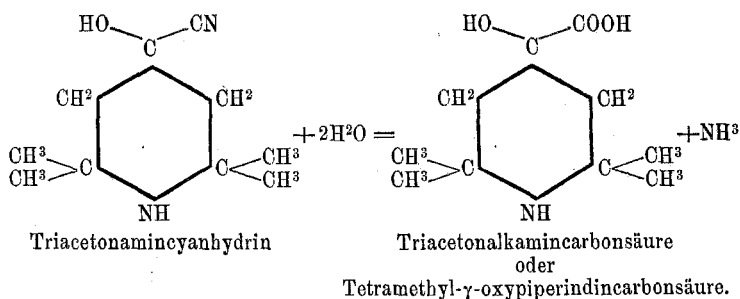
Angesichts dieser Verhältnisse lag es nahe, synthetisch darzustellende γ -Oxypiperidincarbonensäuren zu esterificiren und benzoyliren, denn es liess sich erwarten, dass so Verbindungen entstehen würden, die sich physiologisch dem Cocain an die Seite stellen.

Diese Erwartung ist in der That durch das Experiment bestätigt worden.

Merling fand ebenfalls, dass die hierfür benöthigten γ -Oxypiperidincarbonensäuren sich aus Triacetonamin und den dem Triacetonamin analog constituirten Körpern, wie Vinylidiacetonamin, Benzoldiacetonamin u. a. durch Addition von Cyanwasserstoff und Verseifen der dabei sich bildenden Cyanhydrine dargestellt werden können, z. B.



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1883. I. S. 1604.



Die so aus dem Triacetonamin und den ihm analog constituirten Verbindungen entstehenden Oxypiperidincarbonsäuren haben alle mit dem Ecgonin die γ -Stellung des Hydroxyls zum Stickstoff und das Carboxyl gemein, aber unterscheiden sich allerdings dadurch, dass die Brücke CH^2-CH^2 fehlt und die Stellung des Stickstoffs zum Carboxyl eine andere ist.

Auf dieselbe Weise nun, wie man aus Ecgonin nach den bekannten Methoden von Liebermann und von Giesel und von Einhorn das Cocain synthetisch aufbauen kann, lassen sich auch in den oben erwähnten synthetischen γ -Oxypiperidincarbonsäuren der Hydroxylwasserstoff durch Benzoyl, der Carboxylwasserstoff durch Alkoholradicale ersetzen, wodurch Körper entstehen, die, ähnlich wie Cocain, starke locale Anästhesie hervorrufen.

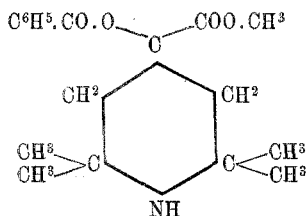
Die gleiche Eigenschaft kommt auch den von diesen Verbindungen durch Ersatz des Imidwasserstoffatoms durch Alkoholradicale und durch Ersatz des Benzoyls durch substituirte Benzoyle sich ableitenden Körpern zu.

Alle diese alkaloidartigen Körper sind im freien Zustande, wie die Cocainbase, in Wasser sehr schwer löslich; sie haben vor dem Cocain den Vorzug, dass sie sich, ohne Zersetzung zu erleiden, mit Wasser kochen lassen, während Cocain dabei bekanntlich unter Wasseraufnahme in Benzoylecgonin und Methylalkohol zerfällt und seine Eigenschaft als locales Anaestheticum einbüsst.

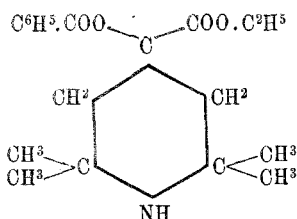
Mit Säuren vereinigen sich jene Verbindungen zu neutralen Salzen, die, wie die freien Basen, local anästhesirend wirken.

Dargestellt wurden u. a. die folgenden Körper:

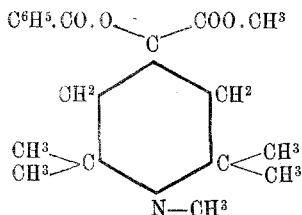
1. Benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.
(Farblose Prismen. Schmelzpunkt 97—98°.)



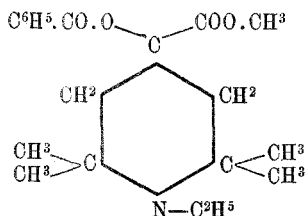
2. Benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureäthylester.
(Farblose Tafeln. Schmelzpunkt 85—86°.)



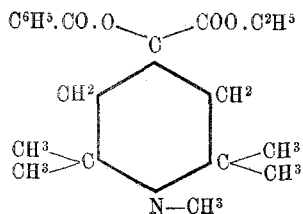
3. n - Methylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.
(Grosse wohlausgebildete, glasglänzende Krystalle. Schmelzpunkt 104—105°.)



4. n - Aethylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.
(Prismen. Schmelzpunkt 94°.)



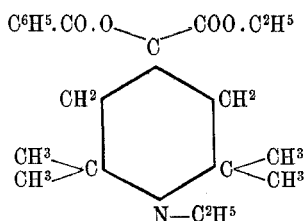
5. n-Methylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureäthylester.
(Compacte Krystalle. Schmelzpunkt 90°.)



6. n-Aethylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureäthylester.

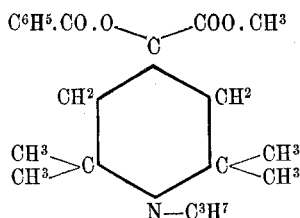
(Compacte Krystalle.

Schmelzpunkt 91—92°.)



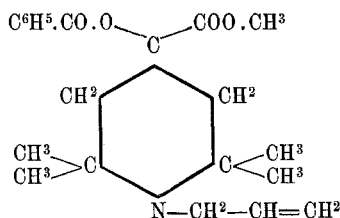
7. n - Normalpropylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureäthylester.

(Farblose Nadeln. Schmelzpunkt 95°.)



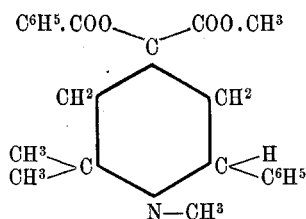
8. n-Alkylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.

(Krystallpulver. Schmelzpunkt 91°.)



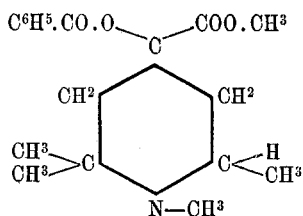
9. n - Methylbenzoyl - phenyldimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.

(Krystalle. Schmelzpunkt 130—131°.)

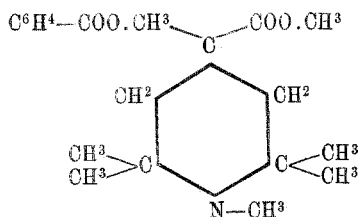


10. n-Methylbenzoyl - trimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.

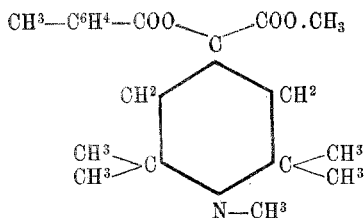
(Krystalle. Schmelzpunkt 101—101,5°.)



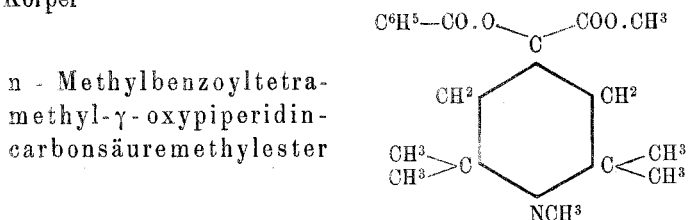
11. n - Methyl - o - Toluyltetramethyl - γ - oxypiperidincarbon-säuremethylester.
(Prismen. Schmelzpunkt 99°).



12. n-Methyl-p-Toluyltetramethyl - γ - oxypiperidincarbon-säuremethylester.

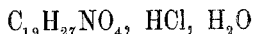


Von allen diesen oben erwähnten Körpern zeichnete sich der Körper



vor den anderen durch ein hervorragendes Krystallisationsvermögen, sowie dadurch aus, dass er ein in Wasser leicht lösliches salzsaures Salz bildet. Der lange chemische Name sei einfach für die ärztliche Praxis durch Eucaïn ersetzt.

Die freie Base ist in Wasser sehr schwer löslich; leicht löst sie sich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung scheidet sich das Eucaïn in grossen, glasglänzenden, allseitig gut ausgebildeten Krystallen aus, die bei $104-105^\circ$ schmelzen. Das salzsaure Eucaïn krystallisirt aus Wasser in glänzenden, luftbeständigen Blättchen oder Tafeln, die 1 Molekül Krystallwasser enthalten, entsprechend der Formel



und die sich zu etwa 10pCt. in Wasser von Zimmertemperatur lösen.

Aus Methylalkohol krystallisirt salzsaures Eucaïn in glänzenden Prismen, die 2 Mol. Krystallmethylalkohol enthalten, ge-

mäss der Formel



Letzterer entweicht schon beim Liegen der Krystalle an der Luft, indem diese verwittern.

Reactionen des salzsauren Eucains.

1. Alkalien, Ammoniak und kohlensaure Alkalien fällen die Eucainbase als klebrigen, bald erstarrenden Niederschlag. Ebenso verhält sich salzsaures Cocain.

2. Beim Erhitzen mit wenig Eisenchlorid färbt sich die Lösung des salzsauren Eucains, wie die des salzsauren Cocains, vorübergehend gelb und orangeroth.

3. Fügt man zu 5 ccm einer 1procentigen Lösung von salzsaurem Eucain 3 Tropfen einer 5procentigen Chromsäurelösung, so entsteht sofort ein schön krystallinischer, citronengelber Niederschlag.

Salzsaures Cocain giebt unter denselben Verhältnissen keinen Niederschlag.

4. Beim Versetzen von 5 ccm einer 1procentigen Lösung von salzsaurem Eucain mit 3 ccm einer 10procentigen Jodkaliumlösung tritt milchige Trübung ein. Nach kurzem Stehen gesteht die ganze Lösung durch Abscheidung schöner farbloser Blättchen (jodwasserstoffsäures Eucain) zum dünnen Krystallbrei. Lösungen von salzsaurem Cocain bleiben unter gleichen Verhältnissen vollkommen klar.

5. Gegen übermangansaures Kali und gegen Quecksilberchlorid (Sublimat) verhalten sich salzsaures Eucain und salzsaures Cocain gleich.

In meinen Untersuchungen habe ich beide salzsauren Salze, sowohl das mit Wasser, als auch das mit Methylalkohol krystallisirte Präparat, versucht, welche wir von jetzt an der Kürze wegen, das erstere W.- und das letztere M.-salzsaures Eucain nennen wollen. Die Versuche betrafen nicht nur die locale, sondern auch die allgemeine Wirkung des Mittels, und wurden immer mit Cocain hydrochloricum verglichen.

Die angewendeten Lösungen waren 2—5procentige.

Schliesslich bin ich auch in der Lage gewesen, die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche durch klinische Beobachtungen bestätigen zu können.

Oertliche Wirkungen.

Versuch I.

Versuchsthier: Kaninchen.

Salzsaures Eucain M. und Cocain. 2procentige Lösung.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge	Linkes Auge	Bemerkungen
	Eucain	Cocain	
1 50			Einträufelung eines Tropfens.
1 52	Starke Anästhesie der Cornea und der Conjunctiva. Reizung und Hyperämie der Conjunctiva palpebrarum.	Anästhesie eben so wie bei Eucain. Keine Reizung. Ischämie.	
2 —	Vollkommene Anästhesie.	Anästhesie lässt ein wenig nach.	Einträufelung eines Tropfens.
2 5	Deutliche Anästhesie.	Leichte Anästhesie.	
2 15	Leichte Anästhesie.	Anästhesie ist vorüber.	
2 20	Anästhesie hat aufgehört.		
2 22			
2 25	Vollkommene Anästhesie.	Wie bei Eucain.	
2 30	Vollkommene Anästhesie.	Anästhesie lässt nach.	
2 35	Leichte Anästhesie.	Sehr leichte Anästhesie.	
2 40	Sehr leichte Anästhesie.	Anästhesie vorüber.	
2 44	Anästhesie vorüber. Keine Mydriasis.	Geringe Pupillenerweiterung.	

Auf beiden Augen reagiren die Pupillen auf Licht.

Versuch II.

Versuchsthier: Kaninchen.

Salzsaures Eucain W. und Cocain. 2procentige Lösung.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge	Linkes Auge	Bemerkungen
	Eucain	Cocain	
2 —			Einträufelung eines Tropfens.
2 5	Vollkommene Anästhesie.	Anästhesie wie bei Eucain.	
2 10	Vollkommene Anästhesie. Sehr leichte Reizung und Hyperämie der Conjunctiva der Augenlider.	Vollkommene Anästhesie. Ischämie.	
2 20	Leichte Anästhesie.	Anästhesie verschwunden.	
2 23	Anästhesie vorüber.		

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge	Linkes Auge	Bemerkungen
2 24			Einträufelung eines Tropfens.
2 26	Starke Anästhesie.	Wie Eucain.	
2 30	Vollkommene Anästhesie.	Leichte Anästhesie.	
2 40	Leichte Anästhesie.	Anästhesie erloschen.	
2 45	Anästhesie erloschen. Die Pupille ist nicht erweitert.	Die Pupille ist ein wenig erweitert.	

Beide Pupillen reagiren gut auf Lichteinfall.

Versuch III.

Versuchsthier: Hund.

Salzsaures Eucain M. und Cocain. 2procentige Lösung.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge	Linkes Auge	Bemerkungen
	Eucain	Cocain	
1 10			Einträufelung von zwei Tropfen der Lösungen in den Conjuncti- valsack.
1 15	Vollkommene Anästhesie.	Vollkommene Anästhesie.	
1 20	Ebenso. Reizung und Hyperämie d. Conjunctiva der Augenlider.	Ebenso. Ischämie.	
1 25	Sehr leichte Anästhesie.	Leichte Anästhesie.	
1 30	Anästhesie erloschen.	Anästhesie fast vorbei.	
1 32			Einträufelung von zwei Tropfen der Lösungen.
1 36	Vollkommene Anästhesie.	Wie bei Eucain.	
1 40	Leichte Anästhesie.	Anästhesie lässt nach.	
1 45	Anästhesie ist vorüber.	Leichte Anästhesie.	
1 48	Keine Pupillenerweiterung.	Anästhesie erloschen. Pupillenerweiterung.	

Die Reaction der Pupillen auf Licht ist bei beiden Augen erhalten.

Aus den vorstehenden und vielen anderen, auch mit stärkeren Dosen oder mit concentrirteren (5 pCt.) Lösungen ausgeführten Versuchen, geht die anästhesirende Wirkung des Eucains klar hervor.

Diese Anästhesie, welche zuerst in der Cornea und später in der Conjunctiva auftritt, ist schon 1—3 Minuten nach der

Einträufelung deutlich nachweisbar, dauert durchschnittlich etwa 10—20 Minuten und kann durch wiederholte Einträufelung verlängert werden.

Die Pupille wird dabei nicht erweitert und reagirt auf Licht-einfall. Ausserdem erzeugt Eucaïn eine leichte Reizung und Hyperämie der Conjunctiva der Augenlider, aber da diese Nebenwirkung beim W.-Präparate sehr gering ist, so kommt dieselbe offenbar der Eucaïnbase als solcher nur in geringem Grade zu und ist bei dem Präparat M. hauptsächlich durch die zwei Moleküle Krystall-Methylalkohol bedingt.

Bei Kaninchen zeigt sich die Eucaïn-Anästhesie ein wenig stärker und dauert länger, als die durch Cocain hervorgerufene.

Bei Hunden dagegen ist umgekehrt die Cocainanästhesie von etwas längerer Dauer, wenngleich hier die Unterschiede nur sehr gering sind.

Injectirt man Thieren (Kaninchen) Eucaïnlösung unter die Haut, so kommt es in der Umgebung der Injectionsstelle zu vollständiger Anästhesie, so dass durch den Stich einer Nadel keine Reflexbewegungen der Hautmuskeln ausgelöst werden. Wie nach subcutanen Injectionen, so stellt es auch nach Bepinselungen der Schleimhäute, z. B. der Zunge, eine so starke örtliche Unempfindlichkeit ein, dass nach meiner Ansicht schmerzhaft operative Eingriffe schmerzlos werden ausgeführt werden können.

Allgemeine Wirkung.

Ueber die Wirkung des Eucaïns auf den gesammten Organismus habe ich eine grössere Anzahl von Versuchen bei verschiedenen Thieren gemacht. Die Substanz wurde subcutan beigebracht.

Versuch IV.

Versuchsthiere: Frösche.

2procentige Eucaïnlösung.

4 fast gleich schwere Frösche erhalten 0,02, bezw. 0,01—0,005—0,002 g Eucaïn eingespritzt. Schon 5 Minuten nach der Injection kommt eine starke Vergiftung zu Stande. Es tritt Anfangs grosse, allgemeine Erregung, Reizbarkeit, Erhöhung der Reflexe, hierauf Incoordination der Bewegungen und schliesslich Lähmung ein. Dieselbe beginnt immer an den hinteren Beinen, um hernach sich auf den ganzen Körper zu erstrecken.

Diese Erscheinungen wurden, natürlich bei den ersten zwei mit grösse-

ren Gaben injicirten Thieren in etwas grösserer Intensität, bei allen Fröschen beobachtet.

Beim ersten Frosche wurde auch der Ischiadicus freipräparirt und das peripherische Ende desselben mittelst Inductionsstromes gereizt. Der Schenkel reagirte sehr prompt, ein Beweis, dass die Lähmung eine centrale war.

Versuch V.

Versuchsthiere: Mäuse.

Eucaium hydrochloricum. 2 procentige Lösung. Subcutane Injection.

Zeit Uhr Min.	Maus No. 1	Zeit Uhr Min.	Maus No. 2	Zeit Uhr Min.	Maus No. 3	Zeit Uhr Min.	Maus No. 4
1 30	Eucaium 0,01 g.	1 30	Eucaium 0,01 g.	1 30	Eucaium 0,005 g.	1 30	Eucaium 0,001 g.
1 40	Erregung. Reflexe gesteigert. Allgemeine klonische und tonische Krämpfe. Collaps. Tod.	1 40	Das Thier zeigte sich sehr ruhig. Leichte Dyspnoë.	1 50	Das Thier ist ruhig.	1 40	Das Thier ist ganz normal.
				2 10	Eucaium 0,005 g.	1 50	Eucaium 0,002 g.
				2 20	Das Thier ist sehr ruhig.	2 40	Ganz normal.
		1 45	Allgemeine Krämpfe.		Leichte Dyspnoë.	3 —	Eucaium 0,005 g.
1 45		1 50	Collaps. Tod.			3 10	Erregung.
				3 45	Eucaium 0,005 g.	3 30	Das Thier zeigte sich ruhig.
				3 50	Erregung. Dyspnoë. Allgemeine Krämpfe. Collaps. Tod.		Leichte Dyspnoë.
				4 —		3 40	Eucaium 0,005 g.
						4 —	Thier immer ruhig. Leichte Dyspnoë.
							Am folgenden Tag wird die Maus gesund gefunden.

Auch bei den Mäusen ruft das Eucaium bei grossen Gaben (0,01 g) Erregung, allgemeine klonische und tonische Krämpfe, Athmungsbeschleunigung, Collaps, Tod hervor.

Bei kleinen, wiederholten Dosen lassen die Thiere Schwäche, grosse Ruhe und leichte Dyspnoë erkennen, aber hiernach tritt wieder Wohlbefinden ein.

Versuch VI.

Zeit Uhr Min.	Eucaium hydrochloricum, 5procentige Lösung. Gelbes Kaninchen von 1650 g.	Cocain hydrochloricum, 5procentige Lösung. Weisses Kaninchen von 1250 g.
1 50	Subcutane Injection von 0,0495 g (0,03 g pro kg).	Subcutane Injection von 0,0375 g (0,03 g pro kg).
1 55	Erregung.	Erregung.
1 57	Grosse Schwäche. Das Thier kann nicht aufstehen und liegt auf dem Bauche.	Grosse Schwäche. Das Thier liegt auf einer Seite. Klonische und tonische Krämpfe der Extremitäten.

Zeit	Eucaïn. hydrochloricum, 5procentige Lösung.	Cocain. hydrochloricum, 5procentige Lösung.
Uhr Min.	Gelbes Kaninchen von 1650 g.	Weisses Kaninchen von 1250 g.
2 —	Die hinteren Extremitäten schleppen beim Versuch, zu gehen, nach. Leichte Athmungsbeschleunigung.	Wenn man das Thier stösst, treten sogleich heftige klonische und tonische Krämpfe auf. Die Athmung ist leicht beschleunigt.
2 5	Spontane, starke, klonische und tonische Krämpfe, die einige Sekunden dauern.	Spontane leichte Krämpfe.
2 10	Das Thier liegt auf dem Bauche. Lähmung der hinteren Beine.	Das Thier liegt auf einer Seite. Häufige Krämpfe.
2 20	Das Kaninchen vermag nicht aufzustehen.	Das Thier beginnt zu gehen, lässt dabei aber die hinteren Beine nachschleppen.
2 30	Das Thier kann aufstehen und beginnt zu gehen.	Die Lähmung ist vorüber, das Kaninchen vermag fortzuhüpfen.
2 40	Lähmung vorüber. Das Thier hüpfte fort. Wohlbefinden.	Wohlbefinden.

Beim mit Cocain injicirten Kaninchen sind die Krämpfe früher aufgetreten, heftiger und häufiger gewesen, als beim anderen Kaninchen. Bei dem Eucaïn-Thier war dagegen die Lähmung der hinteren Beine stärker und dauerte auch ein wenig länger.

Versuch VII.

Zeit	Schwarzes Kaninchen von 1200 g.	Weisses Kaninchen von 1000 g.
Uhr Min.	Eucaïn, 2 pCt.	Cocain, 2 pCt.
12 30	Subcutane Injection von 0,18 g (0,15 g pro kg).	Subcutane Injection von 0,15 g (0,15 g pro kg).
12 35	Allgemeine heftige tonische und klonische Krämpfe. Dyspnoë.	Ebenso wie beim Eucaïn-Thier.
1 —	Das Kaninchen liegt auf einer Seite mit an den Körper angezogenen Beinen. Die Krämpfe sind noch heftiger geworden. Schwimmbewegungen der Hinterbeine, kein Muskel des Körpers ist in Ruhe. Dyspnoë. Opisthotonus.	Kein Unterschied vom Eucaïn-Thier. Kein Opisthotonus. Emprosthotonus. Speichelausscheidung.
1 30	Das Thier liegt auf einer Seite. Fortdauernde Krämpfe. Athmungsbeschleunigung.	Wie bei Eucaïn.
1 35	Ruhepause.	Collaps. — Tod.
2 40	Seltene und leichte Krämpfe. Das Kaninchen liegt noch auf einer Seite.	
3 20	Das Thier hat sich aufgerichtet, vermag aber noch nicht fortzuhüpfen. Es versucht, zu gehen, die hinteren Beine schleppen nach. Am folgenden Morgen vollkommenes Wohlbefinden.	

In diesem Versuch hat das Eucaïn, dem Cocain ähnlich, starke Vergiftungserscheinungen verursacht.

Die schwächere giftige Wirkung des Eucaïns, die aus dem früheren Versuch deutlich hervorgeht, ist hier bestätigt, da das mit Eucaïn eingespritzte Kaninchen nicht zu Grunde gegangen ist.

Doch ist der Unterschied der Giftigkeit beider Körper, obwohl immer klar und in allen Versuchen beobachtet, nicht sehr gross.

Wie die vorstehenden und viele anderen Versuche, von deren Wiedergabe hier Abstand genommen werden kann, beweisen, zeigt das Eucaïn bei kalt- und bei warmblütigen Thieren eine deutliche allgemeine Wirkung. Dieselbe besteht in einer starken Erregung des gesammten Centralnervensystems, welcher später eine Lähmung folgt, an der die Versuchsthiere nach toxischen Dosen zu Grunde gehen.

Bei Fröschen treten schon nach 0,002 g zuerst Erregungen der musculo-motorischen Apparate, Erhöhung der Reflexe, Incoordination der Bewegungen und zuletzt allgemeine Lähmung auf. Diese hat centrale Ursache.

In kleinen wiederholten Gaben ruft das Eucaïn bei Warmblütern Anfangs Erregung, erhöhte Reflexe und schliesslich Schwäche der Muskeln, Ruhe, Athmungsbeschleunigung, hervor.

Diesen Erscheinungen folgen bei grösseren Dosen (0,02—0,03 pro kg) spontane, heftige, klonische und tonische Krämpfe, die einige Secunden dauern und sich nach nicht langer Ruhepause wiederholen.

Ausserdem ist die Schwäche der musculo-motorischen Apparate so stark, dass die Versuchsthiere sich nicht aufrecht halten können, sondern auf einer Seite, oder seltener, wie in einem Versuche, auf dem Bauche liegen. Nach 1—2 Stunden tritt Erholung ein.

Nach grossen, toxischen Dosen (0,10—0,15 g pro kg) sind die Vergiftungserscheinungen noch heftiger. Schon 3—5 Minuten nach der Einspritzung des Mittels treten plötzlich heftige, allgemeine Krämpfe, theils tonischen, theils klonischen Charakters, auf. Die Thiere liegen auf einer Seite, das Bewusstsein scheint verloren. Gleichmässig treten Athmungsbeschleunigung und Dyspnoë, starke Contractionen der Muskeln, Opisthotonus, auf. Die Krämpfe werden immer heftiger, alle Muskeln des Körpers sind in Mitleidenschaft gezogen. Schwimmbewegungen der Extremitäten

stellen sich ein. Die Ruhepausen zwischen den einzelnen Anfällen sind nur kurz und selten.

Geht das Kaninchen nach diesen Erscheinungen nicht zu Grunde, so hören die Krämpfe nach und nach auf, die gesteigerte Reflexerregbarkeit verschwindet, und es bildet sich eine starke, einige Stunden dauernde Lähmung, besonders der Hinterextremitäten, aus; dann tritt vollkommenes Wohlbefinden ein.

Die Respiration ist immer beschleunigt, aber regelmässig, nur während der Krämpfe ist sie dyspnoisch und unregelmässig. Wie schon der Versuch bei dem Frosche bewiesen hat, in dem das periphere Ende des Ischiadicus mit dem Inductionsstrom gereizt, normal reagirte, und wie die beschriebenen, verschiedenen Erscheinungen ganz klar zeigen, wirkt das Eucain demnach auf das gesammte Centralnervensystem zuerst erregend, später nach toxischen Dosen lähmend. Es wird nicht nur das Grosshirn und das Rückenmark, sondern auch die anderen Nervencentren, wie Vierhügel, Kleinhirn, verlängertes Mark, kurz das ganze Centralnervensystem ergriffen.

Der Eucaintod tritt immer in Folge Athmungslähmung ein, indem das Herz noch einige Zeit nach dem Respirationsstillstand weiter schlägt.

Wirkung auf die Circulation.

In diesen Versuchen ist das Eucain subcutan oder intravenös injicirt und stets mit Cocain verglichen worden.

Versuch VIII.

Versuchsthier: Kaninchen von 1350 g.

Salzsaures Eucain (M.), 2procentige Lösung. Subcutane Injection.

Zeit Uhr Min.	Herzschläge in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1 40	45	80—100	
1 45	—	—	Injection von 0,054 g (0,04 g pro kg).
1 50	43	80—100	
1 55	43	80—100	
1 —	42	80—100	
			Injection von 0,054 g.
2 5	39	80—100	
2 10	33	100—110	Leichte Krämpfe.
2 15	32	100—110	

Zeit Uhr Min.	Herzschläge in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
			Injection von 0,054 g.
2 20	32	85—105	
2 25	33	90—105	Krämpfe.
2 30	31	85—105	
			Injection von 0,054 g.
2 35	30	90—110	Dyspnoë.
2 40	31	90—100—110	Starke Krämpfe.
2 45	32	90—100—110	
			Injection von 0,054 g.
2 50	34	90—105	
3 —	21	100—105.	
Tod durch Lähmung der Athmung.			

Versuch IX.

Versuchsthier: Kaninchen von 1170 g.

Salzsaures Cocain, 2 procentige Lösung. Subcutane Injection.

Zeit Uhr Min.	Herzschläge in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1 7	39	80—100	
1 12	—	—	Injection von 0,046 g (0,04 g pro kg).
1 17	43	80—100	
1 22	43	80—100	
1 27	42	80—100	
			Injection von 0,046 g.
1 32	43	80—110	
1 37	43	90—120	Dyspnoë. Krämpfe.
1 45	38	90—120	
			Injection von 0,046 g.
1 50	34	80—110	
1 55	34	80—110	
2 —	34	80—110	
			Injection von 0,046 g.
2 5	33	80—110	
2 10	34	80—110	
2 15	33	80—100.	

Der Versuch wird abgebrochen.

Es tritt also beim Eucain nach subcutaner Anwendung mittlerer Gaben deutliche Pulsverlangsamung und gleichzeitig leichte Blutdrucksteigerung ein. Beim Cocain wird dagegen der Puls Anfangs beschleunigt und hierauf verlangsamt, der Blutdruck zuerst nicht beeinflusst und nachher leicht erhöht.

Versuch X.

Versuchsthier: Kaninchen von 1650 g.

Salzsaures Eucain (W.), 2procentige Lösung. Intravenöse Injection.

Zeit	Herzschläge	Blutdruck	Bemerkungen
Uhr Min.	in 10 Sec.	in mm Hg	
2 25	40	70—80	
2 28	34	75—90	während der Injection von 0,005 g.
2 30	35	70—85	
2 32	36	70—85	
2 34	34	75—90	während der Injection von 0,005 g.
2 36	36	70—85	
2 37	37	70—85	
2 40	34	75—90	während der Injection von 0,005 g.
2 42	38	70—85	
2 44	38	70—85	
2 46	34	75—90	während der Injection von 0,005 g.
2 48	38	70—90	
2 50	39	70—90	
2 52	34	70—85	während der Injection von 0,005 g.
2 54	38	70—90	
2 56	40	70—90	
2 58	31	75—90	während der Injection von 0,005 g.
3 —	34	70—90	
3 2	38	70—90	
3 4	30	75—90	während der Injection von 0,005 g.
3 6	36	70—90	
3 8	38	70—90.	

Versuch XI.

Versuchsthier: Kaninchen von 1400 g.

Salzsaures Eucain (M.), 2procentige Lösung. Intravenöse Injection.

Zeit	Herzschläge	Blutdruck	Bemerkungen
Uhr Min.	in 10 Sec.	in mm Hg	
2 25	38	90—115	
2 30	16	60— 80	während der Injection von 0,02 g.
2 32	16	40— 70	Dyspnoë, Krämpfe.
2 34	65	50— 80	
2 36	35	90—110	
2 45	34	90—110	
2 50	18	60— 90	während der Injection von 0,01 g.
2 51	18	70— 90	während der Injection von 0,01 g.
3 —	33	90—115	Krämpfe, Dyspnoe.
3 3	16	40— 60	während der Injection von 0,02 g.
3 5	10	15— 35	
3 7	14	20— 50	
3 10	12	10— 20.	(Der Tod trat durch Athmungslähmung ein.)

Wie aus diesen Versuchen klar hervorgeht, erzeugt das Eucain nach kleinen, in die Venen eingespritzten Dosen Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung. Nur sehr grosse Dosen rufen eine rapide Erniedrigung desselben hervor.

Versuch XII.

Versuchsthier: Kaninchen von 1700 g.

Salzsaures Eucain (W.), 2procentige Lösung. Intravenöse Injection.

Zeit Uhr Min.	Herzschläge in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
2 50	41	100—120	
2 55	37	100—120	während der Injection von 0,005 g.
2 57	38	100—120	
3 —	38	100—120	
3 2	37	105—125	während der Injection von 0,005 g.
3 4	38	100—120	
3 8	39	100—120	
3 10	38	105—125	während der Injection von 0,005 g.
3 12	34	100—125	
3 13	42	115—140	Durchschneidung der Vagi.
3 15	44	120—140	
3 17	45	115—135	Atropin 0,01.
3 19	45	110—130	Dyspnoë.
3 21	45	110—130	
3 25	44	110—130.	

Der Vagus wird vom Eucain central erregt, da nach der Durchschneidung desselben die Pulsfrequenz bis zur Norm und über diese hinaus ansteigt und der Blutdruck erhöht wird.

Es findet also nach subcutanen und intravenösen Injectionen kleiner und mittlerer Dosen von Eucain eine deutliche Einwirkung des Mittels auf die Herzthätigkeit statt. Es kommt wegen der Erregung des centralen Vagus zu einer starken Pulsverlangsamung, im Durchschnitt von 20—30 Schlägen in der Minute, zu Stande.

Der Blutdruck erfährt nach kleinen Dosen in Folge der Reizung des vasomotorischen Centrums eine geringe Steigerung, nach grossen, toxischen Gaben tritt plötzliches Sinken desselben ein.

Die Respiration wird immer beschleunigt.

Der Tod erfolgt auch bei intravenösen Injectionen durch Lähmung des Athmungscentrums, da das Herz noch einige Zeit weiter schlägt.

Klinische Versuche.

Nach den im Thierexperiment erhaltenen Resultaten erschien es gerechtfertigt, das Eucain auch am menschlichen Auge auf seine anästhesirende Wirkung zu prüfen.

Zu diesem Zwecke wurde das Mittel bei einer grossen Reihe, sowohl an Augenkrankheiten leidender Patienten, als auch bei gesunden Menschen versucht. Zu diesen klinischen Untersuchungen habe ich, mit Genehmigung des Herrn Prof. Schweigger, die zahlreichen Patienten der Universitäts-Poliklinik für Augen- kranke benutzen können.

Herrn Geheimrath Schweigger, sowie Herrn Privatdocenten Dr. Sillex, welch' Letzterer mich durch seine reiche Erfahrung bei diesen Untersuchungen unterstützte, spreche ich meinen verbindlichsten Dank aus.

Die Krankheiten, bei welchen das Mittel angewendet worden ist, waren die verschiedensten: acute und chronische Conjunctiva- und Hornhautentzündungen, Dakryocystitis, operative Eingriffe, Entfernung von Fremdkörpern von und aus der Hornhaut, Cauterisation derselben u. s. w.

Fast bei jedem Fall wurde ein Vergleich mit einer gleich- starken Cocainlösung angestellt; deshalb wurden immer, soweit es möglich war, Patienten, deren beide Augen erkrankt waren, für die Versuche ausgewählt. Es wurden beide Präparate sowohl das Eucain M. als auch W. geprüft.

Aus der grossen Zahl von Fällen will ich, der Kürze wegen, aus meinem Protocoll nur die folgenden wiedergeben.

Salzsaures Eucain (M.).

Versuch I.

Conjunctivitis catarrhalis subacuta, beiderseits mit gleicher Intensität.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge	Linkes Auge
	2procentige Eucainlösung.	2procentige Cocainlösung.
11 15	Einträufelung eines Tropfens.	Einträufelung eines Tropfens.
11 20	Anästhesie. Pat. giebt an, ein leichtes Brennen während einiger Secunden zu fühlen.	Anästhesie. Das Auge brennt nicht.
11 25	Zweiter Tropfen.	Zweiter Tropfen.
11 30	Starke Anästhesie. Leichte Gefäss- injection. Keine Pupillenerweiterung. Accommodation nicht gestört. Die Pupille reagirt gut auf Licht.	Starke Anästhesie. Leichte Ischämie. Starke Pupillenerweiterung. Accommodation leicht gestört. Die Pupille reagirt gut auf Licht.
11 40	Anästhesie fast vorbei.	Anästhesie fast vorbei.

Versuch II.

Keratitis interstitialis mit starker Reizung.

2procentige Eucainlösung.

- 11 Uhr 10 Min. Einträufelung eines Tropfens.
 11 - 15 - Leichte Anästhesie.
 Einträufelung eines zweiten Tropfens.
 11 - 20 - Leichte Anästhesie.
 Einträufelung eines dritten Tropfens.
 11 - 25 - Starke Anästhesie. Intraoculärer Druck stark vermindert.
 Gefässinjection nicht verringert.
 11 - 45 - Anästhesie vorüber.

Versuch III.

Zeit Uhr Min.	Junger Mann mit Fremdkörper in der Cornea. Starke Reizung. 2procentige Eucainlösung.	Mann mit Fremdkörper in der Cornea. Leichte Reizung. 2procentige Cocainlösung.
11 50	Einträufelung eines Tropfens.	Einträufelung eines Tropfens.
12 —	Anästhesie. Entfernung des Körpers.	Anästhesie. Entfernung des Körpers.

Salzsaures Eucain (W.).

Versuch IV.

Normale Augen.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge Eucain, 2procentige Lösung.	Linkes Auge Cocain, 2procentige Lösung.
11 23	Einträufelung eines Tropfens. Das Auge brennt nicht.	Einträufelung eines Tropfens.
11 28	Anästhesie.	Anästhesie.
11 33	Starke Anästhesie. Leichte Hy- perämie. Keine Erweiterung der Pupille.	Starke Anästhesie. Ischämie. Starke Erweiterung der Pupille.
11 45	Leichte Anästhesie.	Leichte Anästhesie.

Beide Pupillen reagieren gut auf Licht. Die Accommodation ist beim Eucain nicht beeinflusst.

Versuch V.

Kerato-conjunctivitis. Rechtes Auge.

Eucain, 2procentige Lösung.

- 11 Uhr 50 Min. Einträufelung eines Tropfens.
 12 - — - Starke Anästhesie. Die Gefässinjection ist nicht verringert.
 12 - 5 - Leichte Anästhesie.

Versuch VI.

Conjunctivitis phlyctenulosa beiderseits, von fast gleicher Intensität.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge Eucain, 2 procentige Lösung.	Linkes Auge Cocain, 2 procentige Lösung.
11 10	Einträufelung eines Tropfens.	Einträufelung eines Tropfens.
11 15	Zweiter Tropfen.	Zweiter Tropfen.
11 25	Starke Anästhesie. Leichte Gefäßverengerung.	Starke Anästhesie. Starke Gefäßverengerung.

Versuch VII.

Keratitis pannosa. Linkes Auge

Eucain, 2 procentige Lösung.

11 Uhr 15 Min.	Einträufelung eines Tropfens.
11 - 25 -	Leichte Anästhesie.
	Zweiter Tropfen.
11 - 35 -	Leichte Anästhesie.
	Dritter Tropfen.
11 - 45 -	Starke Anästhesie.

Versuch VIII.

Beiderseits multiple Infiltrationen der Conjunctiva.

Zeit Uhr Min.	Rechtes Auge Eucain, 2 procentige Lösung.	Linkes Auge Cocain, 2 procentige Lösung.
11 40	Einträufelung eines Tropfens Eucainlösung.	Einträufelung eines Tropfens Cocainlösung.
11 50	Die Anästhesie ist beim Eucain stärker.	

Ebenso wie bei den Experimenten an Thieren, ruft das Eucain beim Menschen, wie die zahlreichen ausgeführten klinischen Versuche sehr deutlich erkennen lassen, eine sehr starke vollkommene örtliche Unempfindlichkeit hervor. Dieselbe ist hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintretens, der Dauer und Intensität derjenigen nach gleichstarker Cocainlösung gleich; sie beginnt früher in der Cornea und später in der Conjunctiva, ist schon 2—5 Minuten nach der Einträufelung nachzuweisen und dauert im Durchschnitt etwa 10—15 Minuten. Wünscht man eine längere Dauer der Anästhesie, so kann dies durch wiederholte Einträufelung erreicht werden.

Das Auftreten der Anästhesie ist von keiner Ischämie, wie beim Cocain, sondern von leichter Hyperämie und Reizung der Conjunctiva der Augenlider begleitet. Doch ist diese Neben-

wirkung bei beiden angewendeten Eucainpräparaten nicht gleich. Dieselbe tritt beim Eucain M. etwas stärker hervor, und einzelne Patienten geben auf Befragen an, ein leichtes, einige Secunden anhaltendes Brennen zu verspüren.

Das Eucain W. wird dagegen sehr gut vertragen. Keiner der Patienten klagte über Brennen und, mit Ausnahme der oben erwähnten leichten Hyperämie, welche die Anästhesie meistens überdauert, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist daher für die Praxis das aus Wasser krystallisirte Präparat, das salzsaure Eucain W., zu benutzen.

Die Pupille wird in keiner Weise vom Eucain beeinflusst, indem sie gut auf Licht reagirt und nicht erweitert wird. Die Accommodation bleibt normal. Bei entzündeten Augen erzeugt das Eucain keine Gefäßverengerung. Der intraoculäre Druck wird stark vermindert.

Die Wirkung des Eucains ist also, wie aus dem Mitgetheilten hervorgeht, im Allgemeinen in den Hauptpunkten derjenigen des Cocains ähnlich. Doch giebt es zwischen beiden Körpern einige wichtige Unterschiede, die hervorgehoben werden müssen. Ein Unterschied besteht darin, dass das Eucain weniger giftig ist, als das Cocain. Auch das Verhalten des Pulses ist bei beiden Substanzen nicht ganz gleich. Bei dem Eucain wird derselbe stark verlangsamt, und zwar durchschnittlich um 20—30 Schläge in der Minute, beim Cocain geht der Verlangsamung eine Frequenzvermehrung vorher.

Was die örtliche Wirkung anlangt, so giebt es keinen Unterschied bei beiden Substanzen, hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintretens, der Dauer und Intensität der Anästhesie; dagegen fehlt beim Eucain die Ischämie, es tritt vielmehr eine leichte Hyperämie auf. Wenn wir das Eucain unter den Anästheticis classificiren wollen, so müssen wir es deshalb zwischen Cocain und die Anaesthetica dolorosa einreihen und es dem Tropacocain (Benzoyl- ϕ -Tropoïn) an die Seite stellen. Andererseits kann man, nach meiner Ansicht, die leichte reizende Wirkung und die geringe Hyperämie bei mehreren Krankheiten der Horn- und der Bindehaut benutzen. Bei stärker entzündlichen Zuständen des Auges tritt zwar die Anästhesie nach Eucain prompt ein, aber da die ischämirende Wirkung fehlt,

wird man allerdings bei diesen Fällen dem Cocain den Vorzug geben.

Ein anderer wichtiger Unterschied besteht darin, dass beim Eucain keine Mydriasis und keine Accommodationsparese, wie es immer nach Cocain der Fall ist, eintritt. Die Pupille erweitert sich gar nicht und reagirt auf Lichteinfall, die Accommodation bleibt normal. Diese Thatsache ist für die praktische Augenheilkunde von der grössten Bedeutung und spricht zu Gunsten des Eucains.

Weiter hat das Eucain vor dem Cocain den Vorzug, dass es beim Kochen mit Wasser keine Zersetzung erleidet. In Folge dessen lassen sich die Lösungen gut sterilisiren, ohne an Wirkung zu verlieren, während Cocain sich hierbei bekanntlich in Benzoyl-econin und Methylalkohol spaltet, wodurch es seine Eigenschaften als locales Anaestheticum einbüsst und reizend auf Schleimhäute wirkt. Die Eucainlösungen halten sich monatelang ganz klar, während die Cocainlösungen trübe und flockig werden und an ihrer Wirkung einbüssen.

Endlich als letzter, in der Praxis nicht zu unterschätzender Vorzug des Eucains vor dem Cocain, der hervorgehoben zu werden verdient, ist sein billigerer Preis. Das Eucain ist also ein vorzügliches locales Anaestheticum, welches dem Cocain an die Seite gestellt werden kann. Es ist zweifellos in einzelnen Fällen gleich dem Cocain, in anderen Fällen besser als das Cocain. Nur bei sehr entzündeten Augen, wo eine ischämirende Wirkung gleichzeitig neben der Anästhesie nöthig ist, kann es das Cocain nicht ersetzen.

Es wäre wünschenswerth, dass das Mittel jetzt auch auf anderen Gebieten versucht würde.