

XIII.

Ueber das Eucain B.

(Benzoyl-trans-Vinyldiacetonalkamin.)

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität zu Berlin.)

Von Dr. Gaetano Vinci aus Messina,

Privatassistenten am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

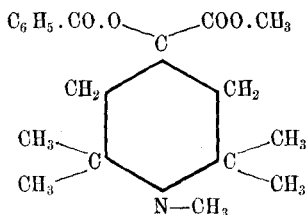
(Hierzu Taf. VIII.)

In meiner Arbeit¹⁾ über das Eucain wurde dieser Körper von dem Gesichtspunkte seiner chemischen Constitution aus betrachtet. Es konnte gezeigt werden, dass das Eucain, seiner chemischen Verwandtschaft entsprechend, eine grosse Aehnlichkeit in der physiologischen Wirkung mit Cocain besitzt.

Das gilt auch für die ganze Reihe der dem Eucain nahestehenden Substanzen. Ueber einen anderen, derselben Gruppe angehörnden Körper ist bereits bei einer anderen Gelegenheit²⁾ eingehend berichtet worden.

Das Studium solcher local anästhesirender Mittel hat eine so grosse Bedeutung nicht nur aus rein pharmakologischen, sondern auch aus praktischen Gründen, dass es mir von Interesse schien, eine andere Reihe von Körpern zu untersuchen, die gleichfalls dem Cocain, wenn auch in geringerem Grade, als Eucain, chemisch verwandt sind.

Das Eucain ist bekanntlich der Formel nach

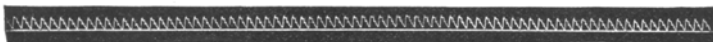


n-Methyl-Benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbon-
säuremethylester

¹⁾ Vinci, Hufeland'sche Gesellschaft zu Berlin, Sitzung am 16. April 1896.
Berl. klin. Wochenschr. No. 27. 1896. — Dieses Archiv. Bd. 145. 1896.

²⁾ Vinci, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin.
Sitzung am 11. December 1896.

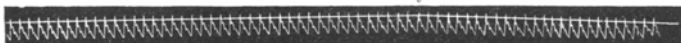
Normale Curve.



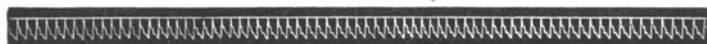
5 Minuten nach der subcutanen Injection von 0,051 g.



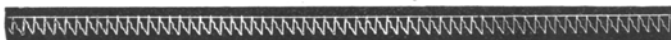
10 Minuten nach der Injection.



15 Minuten nach der Injection.



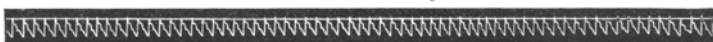
20 Minuten nach der Injection.



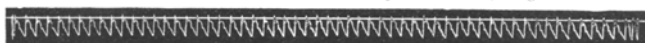
30 Minuten nach der Injection.



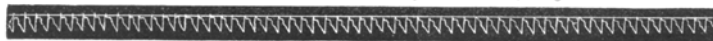
40 Minuten nach der Injection.



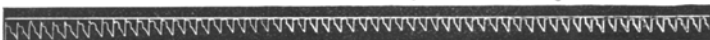
15 Minuten nach der zweiten Injection von 0,051 g.



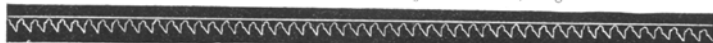
15 Minuten nach der dritten Injection von 0,051 g.



15 Minuten nach der vierten Injection von 0,051 g.



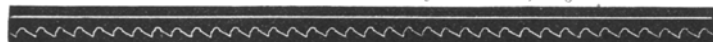
15 Minuten nach der fünften Injection von 0,102 g.



1 Stunde nach der sechsten Injection von 0,102 g.



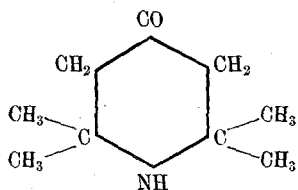
40 Minuten nach der siebenten Injection von 0,102 g.



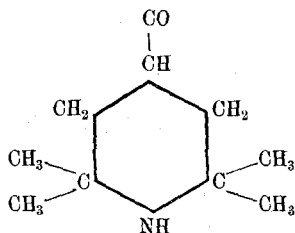
und seine Darstellung geht nach der Merling'schen Methode von dem Triacetonamin aus.

Eine andere Reihe chemischer Körper leitet sich von den unsymmetrischen Homologen des Triacetonamins ab.

Wie durch Reduction von Triacetonamin

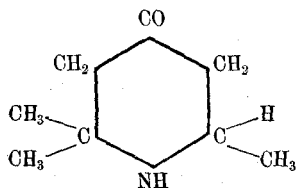


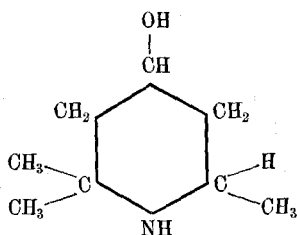
Triacetonalkamin



entsteht, so entstehen aus den unsymmetrischen Homologen des Triacetonamins, z. B. Vinylacetonamin, Valerylbenzoyldiacetonamin, Benzoyldiacetonamin u. s. w., ebenfalls Alkylamine, die dem obigen Triacetonalkamin analog zusammengesetzt sind. Während aber das Triacetonalkamin eine einheitliche Verbindung ist, bestehen die durch Reduction der unsymmetrischen Diacetonaminbasen entstehenden Alkaminbasen aus je 2 stereoisomeren Alkaminen.

Emil Fischer fand zuerst, dass durch Reduction von Vinylacetonamin





Vinyldiacetonalkamin

entsteht, eine Base, welche bei $120\text{--}121^\circ$ schmilzt.

Harries¹⁾ hat festgestellt, dass das Fischer'sche Vinyldiacetonalkamin vom Schmelzpunkt $121\text{--}122^\circ$ kein einheitlicher Körper ist, sondern dass sich dasselbe zerlegen lässt in ein

Vinyldiacetonalkamin vom Schmelzpunkt 138°
und ein

Vinyldiacetonalkamin vom Schmelzpunkt 165° .

Beiden stereoisomeren Verbindungen kommt die obige Constitutionsformel zu, die Verschiedenheit von einander ist lediglich auf eine verschiedene räumliche Stellung des OH im Molekül beider Basen zurückzuführen. Von den beiden aufgeführten stereoisomeren Vinyldiacetonalkaminen ist die letztere (die vom Schmelzpunkt 165°) die labile, die andere (vom Schmelzpunkt 138°) die stabile Form, so dass man jene (165°) als

cis-Vinyldiacetonalkamin,

diese (138°) als

trans-Vinyldiacetonalkamin

bezeichnen kann.

Es gelingt leicht, z. B. durch Kochen mit einer amyalkoholischen Lösung von Natriumamylat $\text{Na.O.C}_5\text{H}_{11}$, das cis-Alkamin in das trans-Alkamin umzulagern, dagegen ist es nicht möglich, die trans-Base direct in die cis-Base umzuwandeln.

Es liegen hier ganz ähnliche Beziehungen vor, wie sie zwischen dem Tropin und dem mit diesem stereoisomeren ψ -Tropin (der basischen Grundlage des Tropacocains) bestehen; Tropin als die labile Form lässt sich durch Erhitzen mit Natriumamylat leicht in das stabile ψ -Tropin umlagern, während der umgekehrte Vorgang nicht stattfindet.

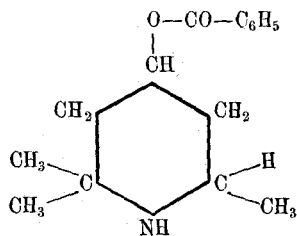
¹⁾ Annalen der Chemie. Bd. 294. S. 336.

Ersetzt man in den beiden stereoisomeren Vinylacetonalkaminen das Wasserstoffatom des Hydroxyls durch Benzoyl (C_6H_5CO), so entstehen 2 von einander verschiedene anästhesierend wirkende Basen:

Benzoyl-cis-Vinyldiacetonalkamin
(ein farbloses, dickes, in Wasser unlösliches Oel)

und

Benzoyl-trans-Vinyldiacetonalkamin
(farblose, in Wasser unlösliche Prismen vom Schmelzpunkt 87°),
denen beiden eine und dieselbe Constitutionsformel



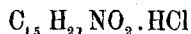
zukommt.

Vom physiologischen Gesichtspunkte will ich nur von der stabilen Form, nemlich vom Präparat trans, berichten.

Der Kürze wegen bezeichnen wir dieses Präparat mit dem Namen Eucain B.

Die freie Base ist wie Cocain und Eucain in Wasser unlöslich, bildet farblose Prismen vom Schmelzpunkt 75° und verbindet sich mit Säuren zu löslichen Salzen.

Das salzsaure Salz enthält 1 Mol. HCl. Es hat die Formel



und ist ein weisses krystallinisches Pulver, das sich zu etwa $3\frac{1}{2}$ pCt in Wasser von Zimmertemperatur löst.

Die Lösungen lassen sich, wie diejenigen des Eucain, ohne Zersetzung zu erleiden, kochen und monatelang aufbewahren. In seinen chemischen Reactionen unterscheidet sich Eucain B vom Eucain dadurch, dass es mit Chromsäurelösungen einen amorphen, zusammenballenden, gelben, statt eines krystallinischen Niederschlages giebt.

Wirkung auf die Applicationsstelle.

Bei diesen Versuchen gelangte das salzsaure Eucain B in 2—3procentiger wässriger Lösung zur Verwendung, deren Wirkung immer mit gleich starken Cocain- oder Eucainlösungen verglichen wurde.

Auf die Schleimhäute oder auf die von der Epidermis entblösste Haut gepinselt, in die Haut oder unter dieselbe eingespritzt, erzeugt Eucain B, wie die gleich starken Cocain- und Eucainlösungen, vollkommene örtliche Analgesie und Anästhesie der betreffenden Stelle, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und bei Bepinselung der Zunge auch der Geschmacksempfindung. Diese Unempfindlichkeit ist auf jene Stelle, welche mit der Eucainlösung in directe Berührung gekommen ist, beschränkt, und sie ist so stark, dass schmerzhaft eingriffe, wie Schneiden, Stechen mit einer Nadel u. s. w., ganz schmerzlos ausgeführt werden können.

Die Einträufelung von 3—4 Tropfen der 2procentigen Lösung in das Auge ruft bei den Laboratoriumsthieren vollkommene Anästhesie der Horn- und Bindehaut hervor. Diese fängt, bei gleichmässiger Verbreitung der Lösung im Auge, zuerst an der Cornea und später an der Conjunctiva an.

Die anästhesirende Wirkung ist schon 1—3 Minuten nach der Einträufelung nachweisbar, lässt nach 10—12—15 Minuten nach und ist in etwa 15—20—30 Minuten verschwunden. Sie kann jedoch durch wiederholte Einträufelung nach Belieben verlängert werden.

Die verschiedenen Thiere reagiren in ganz verschiedener Weise auf das Eucain B. Bei Kaninchen und Meerschweinchen zeigt sich die Anästhesie etwas stärker und dauert länger, als die durch gleich starke Cocainlösungen hervorgerufene. Bei Hunden dagegen ist dies nicht der Fall.

In ähnlicher Weise verhält sich bekanntlich das Eucain.

Das Auftreten der Anästhesie ist jedoch von einer Erweiterung der Gefässe, Hyperämie und leichter Reizung der Conjunctiva begleitet. Diese Begleiterscheinung, die allen diesen Körpern gemeinsam ist, zeigt sich aber beim Eucain B sehr viel geringer als beim Cocain, tritt fast sofort nach der Ein-

träufelung ein, lässt nach 2—3 Minuten nach und es bleibt nur eine geringe Gefässinjection der Conjunctiva der Augenlider, die die Anästhesie überdauert.

Die Pupille wird durch Eucain B, bei Anwendung der gewöhnlichen Dosen (6—8—10 Tropfen), nicht beeinflusst, während gleich starke Cocainlösungen eine deutliche Erweiterung der Pupille bewirken. Bei stärkeren Gaben (12—15—20 Tropfen) fehlt auch bei Kaninchen die Pupillenerweiterung. Bei Hunden und Meerschweinchen dagegen kann, wenn auch nicht constant, nach so grossen Gaben eine leichte Mydriasis um $\frac{1}{2}$ —1 mm eintreten. Bei Meerschweinchen scheint die Pupillenerweiterung etwas grösser zu sein. Die Reaction der Pupille auf Lichteinfall wird in keiner Weise beeinträchtigt.

Der mit einer Sonde geprüfte Intraoculärdruck scheint jedoch in geringerem Grade als beim Cocain nach langer Eucainisirung etwas herabgesetzt zu sein.

Bei dem Studium eines solchen örtlichen Anästheticums, wie Eucain B, durfte es nicht versäumt werden, eine eventuelle Wirkung des Mittels auf die Cornea in Betracht zu ziehen und einer vorurtheilsfreien Prüfung zu unterziehen.

Mit dieser Absicht wurden, in derselben Weise wie für das Eucain¹⁾ zwei Versuchsreihen angestellt. Die Vergleichung mit dem Cocain ist so ausgeführt worden, dass die Thiere stets in das eine Auge Eucain B, in das andere Auge die gleiche Dosis Cocain eingeträufelt bekamen.

Bei der ersten Versuchsreihe wurden nach der Einträufelung die Augen unbedeckt gelassen. Um das bei dieser Versuchsanordnung sicher auftretende Austrocknen der oberflächlichen Hornhautschichten unmöglich zu machen und so die Ursache von secundären Cornealepithelveränderungen, die zu dem Irrthum einer falschen Auffassung der Wirkung des Mittels auf die Hornhaut verleiten konnte, zu vermeiden, wurden bei einer anderen Reihe Versuche, die Lider entweder vernäht oder die Augen mit feuchter Watte bedeckt. Bei diesen Versuchen haben, ebenso wie dies beim Eucain der Fall war, die verschiedenen Thiere in ganz verschiedener Weise auf Eucain B reagirt.

¹⁾ Vinci, Ueber das Eucain. Therapeut. Monatshefte. Februar 1897.

Sehr widerstandsfähig hat sich die Hornhaut des Hundes, etwas weniger die des Kaninchens und sehr empfindlich die des Meerschweinchens gezeigt.

Bei der ersten Reihe von Versuchen, nemlich bei den mit unbedeckten Augen gelassenen Thieren, treten sowohl nach Eucain B als auch nach Cocain, in Folge der Austrocknung der oberflächlichen Epithelschichten, je nach den benutzten Dosen, mehr oder weniger starke Trübungen der Cornea auf. Schon nach einer kleinen Anzahl Tropfen (4—6), besonders bei Kaninchen und in noch höherem Grade bei Meerschweinchen, sieht bei seitlicher Beleuchtung die Hornhaut etwas trocken und leicht getrübt aus, während sie nach grossen Gaben trocken, matt, grau und unregelmässig aussieht. Zu bemerken ist aber, dass diese Epithelveränderungen der Cornea sich bedeutend stärker beim cocainisirten, als beim eucainisirten Auge zeigen. Bei den Thieren mit geschützten Augen wird die Cornea nach der Einträufelung von 8—10 Tropfen in keiner Weise geschädigt, sondern sie bleibt glatt und intact. Nach grösseren Gaben, 12—15 Tropfen, reflectirt die Hornhaut bei der Untersuchung mit dem Lupenspiegel hauchförmig matt. Durch noch stärkere Gaben, 15—20—25 Tropfen, dagegen werden auch mit blossem Auge sichtbare Trübungen der oberflächlichsten Hornhautschichten hervorgerufen, und man bemerkt in dem Conjunctivalsack einen mehr oder weniger weisslichen Schaum, der sich bei mikroskopischer Untersuchung als aus Epithelfetzen bestehend zu erkennen giebt. Es bleibt jedoch von solchen Trübungen sowohl beim Eucain als auch beim Cocain keine Spur zurück, und am folgenden Morgen sieht in der Regel das Auge ganz normal aus.

In derselben Weise, auch bei geschützten Augen, zeigt sich die Wirkung des Cocains als eine bedeutend stärkere.

Eine Erklärung der Eucainwirkung auf das Auge ist nicht leicht, sie kann nur von rein theoretischen Gründen erfolgen. Die Anästhesie beruht sicher, ebenso wie beim Cocain, auf einer directen Contactlähmung der sensiblen Nervenendigungen. Es fehlen jedoch beim Eucain die Erweiterung der Lidspalte, die Erweiterung der Pupille, das Blasswerden der Conjunctiva, alle Effekte der Cocaineinträufelung, die bekanntlich einer Reizung der sympathischen Fasern zugeschrieben werden. Andererseits

ist die Wirkung auf die Gefäße derjenigen des Cocains entgegengesetzt; das Cocain verengert, das Eucain erweitert die Gefäße. Vermuthlich beruht diese Wirkung des Eucain auf einer Lähmung der sympathischen Fasern.

Auch die minimale, nach grossen Dosen auftretende Pupillenerweiterung ist anders als beim Cocain zu deuten: da das Eucain den Sympathicus nicht reizt. Dass nach grossen Gaben eine geringfügige Parese der Endigungen des Oculomotorius auftreten kann, ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen.

Das Entstehen der Cornealepithelveränderungen lässt sich auch (wie für die anderen Anaesthetica) nicht leicht erklären. Da dieselben auch nach Vermeidung der Austrocknung der Hornhaut nicht ganz verhindert werden können, so bin ich geneigt, sie als Effect einer directen Wirkung des Mittels auf die Epithelzellen aufzufassen. Doch kann auch ein Nerveneinfluss nicht ganz ausgeschlossen sein.

Wirkung auf den gesammten Organismus.

Es wurde eine grosse Anzahl von Versuchen bei fast allen Laboratoriumsthieren (Fröschen, Mäusen, Kaninchen, Meer-schweinchen) ausgeführt. Die Versuche sind so angestellt worden, dass zwei fast gleich schwere Thiere gleichzeitig Eucain B, bezw. Eucain oder Cocain, dem Körpergewicht entsprechend, subcutan oder intraperitonäal bekamen.

Die Wirkung des Eucain B auf den gesammten Organismus zeigt sich in vielen Punkten derjenigen des Eucain und des Cocain gleich. Andererseits sind aber ganz wesentliche Unterschiede vorhanden, die hervorgehoben werden müssen.

Wie bekannt, wirken das Cocain und das Eucain auf das Centralnervensystem zuerst erregend, später lähmend. Eucain B greift nach dem centralen auch das peripherische Nervensystem an; es besitzt neben der centralen Wirkung noch eine curare-artige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven. Wenn bei Fröschen, denen man 0,01—0,02 g Eucain B in den Rückenlymphsack injicirt hat, der Ischiadicus mit Inductionsströmen gereizt wird, so erfolgt keine Zuckung.

Bindet man bei einem Frosch entweder die Arteria iliaca einer Seite ab, oder schnürt man das ganze Bein mit Ausnahme

des schon frei präparirten Ischiadicus fest zusammen, so tritt nach der Injection von Eucaïn B bei Reizung des Ischiadicus mit Inductionsströmen keine Reaction bei dem nicht unterbundenen Bein ein. Der von der Circulation ausgeschaltete präparirte Schenkel wird dagegen normal gestreckt. Ein Beweis dafür, dass die Lähmung nicht nur eine centrale, sondern auch eine peripherische ist.

Es wird jedoch das peripherische Nervensystem nach dem centralen afficirt. Prüft man die Reaction des Ischiadicus mit dem Inductionsstrom sofort nach dem Eintreten der Erscheinungen der allgemeinen Vergiftung, besonders nach kleinen Dosen (0,003—0,005), so findet man den Nerven erregbar, später dagegen gelähmt.

Durch sehr kleine Dosen (0,0005—0,001) andererseits wird nur das centrale und nicht das peripherische Nervensystem ergriffen.

Die erregende Periode, die bekanntlich als erstes Stadium der allgemeinen Wirkung bei Eucaïn und auch bei Cocain sehr deutlich ausgeprägt ist, zeigt sich beim Eucaïn B kurz und fehlt nach grossen Dosen fast vollständig. Die Lähmungserscheinungen sind dagegen sehr stark und treten kurze Zeit nach der Einspritzung auf.

Die Frösche werden etwas unruhig, verlieren die Coordination der Bewegungen, später strecken sie die Beine aus und bleiben auf dem Bauche liegen. Die Reflexe hören nach und nach auf, die Athmung wird oberflächlich, das Herz schlägt selten. Der Frosch ist vollständig gelähmt.

Während 0,02—0,03 g Eucaïn pro kg (und selbstredend auch von Cocain) bei Kaninchen in hohem Grade die Reizbarkeit des Centralnervensystems steigern, indem die Thiere erregt werden, die Reflexe erhöht werden, und allgemeine tonische und clonische Krämpfe auftreten, verursachen dieselben Dosen von Eucaïn B nur vorübergehend eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit, die Thiere bleiben sehr ruhig, die Athmung ist leicht beschleunigt.

Nach Gaben von 0,10—0,15—0,20 g pro kg bekommt das Kaninchen, 2—5 Minuten nach der Einspritzung, allgemeine tonische Zuckungen mit Opisthotonus, Exophthalmus; es streckt

die Pfoten aus und liegt platt auf dem Bauche. Die Reflexe werden erhöht, die Athmung wird ein wenig beschleunigt. Dieses geht nach wenigen Secunden vorüber, aber das Thier bleibt ganz ruhig mit lähmungsartiger Schwäche der Pfoten auf dem Bauche liegen. Von Zeit zu Zeit richtet es den Kopf auf, macht starke Bewegungen (Zuckungen) mit den Kau- und Gesichtsmuskeln, die über den ganzen Körper sich verbreiten. Dann tritt wieder Ruhe ein (in dem ersteren Zustande).

Nach $\frac{3}{4}$ —1 Stunde ist das Thier wieder vollständig munter. Nach stärkeren Gaben (0,25—0,30—0,40) streckt das Thier die Pfoten aus, hebt den Kopf und unter allgemeinen tonischen Zuckungen, die an Gesichts-, Kau- und Schluckmuskeln anfangen und sich dann über den ganzen Körper ausbreiten, fällt es auf eine Seite. Es treten ein paar Minuten später leichte, allgemeine Krämpfe, theils tonischen, theils clonischen Charakters, Opisthotonus, Exophthalmus, Athmungsbeschwerden, auf. Unter rapidem Sinken der Körpertemperatur wird das Thier schlaff und hinfällig, es fühlt sich kalt an, die Athmung wird oberflächlich, das Herz schlägt langsam, die Reflexe hören vollständig auf.

1—1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einspritzung lässt die Lähmung etwas nach, es kommen convulsive Zuckungen der Gesichts- und Schluckmuskeln und unfreiwillige Bewegungen der Extremitäten zu Stande, die Reflexe kommen nach und nach wieder, die Muskeln erhalten ihren Tonus zurück, die Athmung wird tiefer, die Temperatur steigt fast zur Norm an und zum Schlusse tritt vollkommene Erholung ein.

Ist die Dosis (0,45—0,50) lethal gewesen, so gehen die Thiere unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde. Der Tod tritt durch Athmungslähmung ein, während das Herz noch weiter einige Zeit zu schlagen fortfährt.

Die Athmung ist regelmässig beschleunigt, nur während der Zuckungen und der Krämpfe ist sie unregelmässig und dyspnoisch. Im Stadium der Lähmung wird sie oberflächlich.

Die Temperatur wird von kleinen und mittleren Dosen Anfangs entweder nicht beeinflusst, oder leicht ($\frac{1}{2}$ —1°) erhöht, während der Krämpfe gesteigert, nach grossen Dosen und während des Lähmungsstadiums stark herabgesetzt. Die Tem-

peraturherabsetzung ist nur zum Theil Folge einer Vermehrung der Wärmeabgabe, zum grössten Theil ist sie von der Verminderung der Wärmeproduction verursacht, wie solche durch die Muskelunthätigkeit bedingt ist.

Sehr merkwürdig in der allgemeinen Wirkung des Eucain B, verglichen mit Eucain und Cocain, ist nicht nur die curareartige Wirkung, sondern auch die bedeutend geringere Toxicität, die weniger als $\frac{2}{3}$ derjenigen des Eucains und viermal weniger als die des Cocains ist. Wie aus der Vergleichung der drei Substanzen hervorgeht, stellt sich die tödtliche Dosis des Eucain B, des Eucain und des Cocain folgendermaassen:

Eucain B	Eucain	Cocain
0,40—0,50	0,15—0,20	0,10—0,12 bei Kaninchen
0,30—0,35	0,10—0,12	0,05—0,06 - Meerschweinchen.

Nicht anders als bei Kaninchen zeigte sich das Vergiftungsbild bei Meerschweinchen, selbstredend nach entsprechenden Dosen. Manchmal wird bei diesen Thieren während der Zuckungen ein Schrei ausgestossen.

Wirkung auf das Herz und auf den Kreislauf.

Die Wirkung des Eucain B auf Herz, Blutdruck und Pulsfrequenz wurde bei Kaltblütern, an Fröschen, bei denen durch einen Fensterschnitt das Herz freigelegt war, und bei Warmblütern, an Kaninchen, bei denen die Carotis mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt war, geprüft. Bei Fröschen wurde das Mittel subcutan in den Oberschenkel, bei Kaninchen entweder subcutan oder durch eine in die Vena jugularis eingeführte und darin befestigte Canüle intravenös injicirt.

Es mögen hier wenigstens zwei derartige Versuche als Beispiel angeführt sein.

Versuch I.

Kleiner Frosch.			
Zeit	Puls		Bemerkungen
Uhr Min.	pro Minute		
12 —	30		
12 5	32		
12 10	29		
12 15	—		Subcutane Injection von 0,002 g.
12 20	26		

Zeit Uhr Min.	Puls pro Minute	Bemerkungen
12 25	22	Das Herz contrahirt sich sehr energisch, die Diastole ist grösser und ausgedehnter.
12 40	20	
12 50	20	Der Frosch ist gelähmt. Systole immer energisch, Diastole langsam und mühsam, vollendet sich in zwei Pausen. Das Herz wird nicht ganz vom Blut gefüllt, und es sieht während der Diastole etwas weiss aus.
1 —	20	
1 30	18	Das Herz bekommt immer weniger Blut: während der Diastole sieht es weiss aus, und der kleinen Menge Blut wegen bleibt es platt.
2 —	18	
2 20	18	Das Herz füllt sich bei der Diastole nur wenig und sieht weiss aus.
2 40	18	Dasselbe.
2 50	18	
3 —	18	Das Herz schlägt ganz leer von Blut.
3 30	18	Dasselbe.

Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch II.

Weisses Kaninchen von 1280 g.

Eucaïn B, 2procentige Lösung. Subcutane Injection.

Zeit Uhr Min.	Puls in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
11 40	34	80—100	
11 50	—	—	Subcutane Injection von 0,051 g (0,04 pro kg).
11 55	33	75—95	
12 —	31	70—90	
12 5	32	60—80	
12 10	30	60—80	
12 15	29	60—80	
12 20	30	60—80	
12 25	28	60—80	
12 30	29	60—80	
—	—	—	Subcutane Injection von 0,051 g.
12 35	28	50—80	
12 40	28	50—80	
12 45	28	50—80	Von Zeit zu Zeit leichte Zuckungen.
—	—	—	Subcutane Injection von 0,051 g.
12 50	27	45—80	

Zeit Uhr Min.	Puls in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 55	27	45—80	
1 —	27	45—80	
—	—	—	Subcutane Injection von 0,102 g.
1 5	27	50—80	Das Thier ist gelähmt.
1 10	26	50—80	Die Athmung ist oberflächlich.
1 15	26	50—80	
—	—	—	Subcutane Injection von 0,102 g.
1 20	24	50—80	
1 25	24	50—80	
1 35	24	50—80	
—	—	—	Subcutane Injection von 0,102 g.
1 45	22	50—70	
2 45	20	50—70	
—	—	—	Subcutane Injection von 0,102 g.
2 50	20	50—70	
3 —	20	50—70	
3 30	19	45—65.	

Der Versuch wird abgebrochen. Das Thier hat im Ganzen 0,561 g Eucain B erhalten; es ist nach 2 Stunden todt.

Wie aus den obigen Versuchen und aus der Beobachtung der Curven (Taf. VIII) deutlich hervorgeht, beeinflusst das Eucain B, sowohl bei subcutaner, als auch bei intravenöser Anwendung, die Herzthätigkeit, die Pulsfrequenz und den Blutdruck.

Der Puls wird verlangsamt um 20—30, bezw. 25—35 Schläge in der Minute, und zwar sowohl bei ganz normalen, als auch bei Thieren, denen entweder die Vagi durchschnitten, oder denen durch Atropin die Hemmungsapparate des Herzens gelähmt waren. Diese Pulsverlangsamung ist daher nicht von einer Erregung der centralen oder peripherischen Vagusendigungen, sondern von einer Herabsetzung der Erregbarkeit der excito-motorischen Ganglien des Herzens abhängig. Der Vagus selbst wird andererseits vom Eucain B gelähmt, denn es tritt nach Reizung desselben mittelst Inductionsstrom keine Puls- und Blutdrucksveränderung ein.

Der Blutdruck wird durch Lähmung des Vasomotoren-nervensystems und der peripherischen Vasomotoren erniedrigt. Dass die Blutdruckabnahme die Folge einer Lähmung der Vasomotoren ist, geht nicht nur daraus hervor, dass die Compression

der Aorta eine Steigerung des Blutdrucks bis zur Norm und über diese erzeugt, sondern auch von der wichtigen Thatsache, dass bei Fröschen das Herz nach und nach immer weniger Blut bekommt, bis es ganz blutleer schlägt und endlich blutleer zum Stillstand kommt. Wie bekannt, ist die Gefässezusammenziehung bei Batrachiern von der grössten Bedeutung für den Kreislauf des Blutes, so dass, wenn durch irgend eine Ursache (lähmende Wirkung von Substanzen) eine Gefässerweiterung auftritt, die ganze Blutmenge in der Peripherie des Körpers bleibt und das Herz ganz leer fortschlägt.

Wirkung auf Bakterien.

Da es in der Praxis, besonders in der Augenheilkunde, von der grössten Bedeutung ist, ein locales Anaestheticum zu besitzen, welches neben der Erzeugung der örtlichen Unempfindlichkeit, auch schädlich auf die Entwicklung der Bakterien wirkt, schien es mir gerechtfertigt, das Mittel auch von diesem Gesichtspunkte aus einer speciellen Prüfung zu unterziehen. Es wurden vergleichende Versuche zwischen Eucain B, Eucain und Cocain mit *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus* und mit *Bacillus pyocyaneus* in der Weise angestellt, dass die Wirkung der Substanzen auf die Entwicklung der Bakterien auf den gewöhnlichen Nährböden studirt werden konnte. Die angewendete Methode, die ich bei einer anderen Gelegenheit ausführlicher beschreiben werde, besteht darin, dass 2—3 Tage alte, gute, auf schräg erstarrtem Agar-Agar ausgewachsene und entwickelte Culturen mit einer starken Platinöhse abgekratzt und in destillirtem und im Dampftopf sterilisirtem Wasser suspendirt werden. Mit der Bakteriensuspension wurden sterilisirte 1 cm breite Löschpapierstücke imprägnirt, die in eine Petri'sche Schale gebracht und 24 Stunden lang im Brutofen (37°) ausgetrocknet wurden.

Die so vorbereiteten Papierstücke wurden, nachdem sie eine bestimmte Zeit in den Lösungen der Substanzen gelegen hatten, in destillirtem und sterilisirtem Wasser gut ausgewaschen und auf die schon in die Petri'sche Schale gegossene Nährgelatine oder in Bouillonröhrchen geimpft.

Antibakterielle Wirkung des Eucaïn B, Eucaïn, Cocain.

Namen der Mikroorganismen	Dauer des Aufenthaltes der Papierstücke in den 2procentigen Lösungen	Eucaïn B										Eucaïn										Cocain										Controle									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Staphyl. pyog. aureus	1 Stunde	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Staphyl. pyog. albus	1 Stunde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Bacillus pyocyanus	1 Stunde	?	+	+	+	+	+	+	+	?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Ergebnisse an den Tagen der Untersuchung

Das Zeichen 0 bedeutet keine Entwicklung von Colonien.
 + Entwicklung von Colonien.
 ? zweifelhafte Entwicklung von Colonien.
 - verzögerte

Bei den Controlversuchen wurden die Papierstücke entweder direct inficirt auf die Nährböden gebracht, oder nachdem sie eine bestimmte, den anderen Versuchen entsprechende Zeit in destillirtem und sterilisirtem Wasser gelegen hatten.

Die Culturen wurden makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle (S. 231) zusammengefasst.

Wie aus dieser Tabelle deutlich hervorgeht, besitzen Eucain B und Eucain die Eigenschaft, die Entwicklung der Colonien auf den gewöhnlichen Nährböden, nach einer Einwirkung von 1—2 Stunden etwas, nach 2—4 Stunden aber bedeutend zu verzögern, und nach 24—48 Stunden vollständig zu verhindern. Diese Eigenschaft, die in höherem Grade dem Eucain B als dem Eucain zukommt, fehlt dem Cocain vollkommen.

Klinischer Theil.

Nach diesen experimentellen Ergebnissen bei Thieren schien es mir gerechtfertigt, das Eucain B beim Menschen zu prüfen, und ich habe zunächst solche Versuche bei Augenkranken angestellt.

Zu diesen klinischen Beobachtungen wurde von Herrn Dr. Gutmann das Material seiner Poliklinik in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt. Herrn Dr. Guttmann spreche ich für seine Liebenswürdigkeit und für seine gütige Unterstützung meinen besten Dank aus.

Die Versuche wurden bei normalen Augen und bei den verschiedensten Augenkrankheiten, wie dieselben in einer Poliklinik vorkommen, angestellt: bei acuter und chronischer Conjunctivitis und Keratitis verschiedener Ursprünge, bei Dacryocystitis, Sondirung der Thränensackes, Blepharospasmus, Entfernung von Fremdkörpern von und aus der Cornea, von Chalazion u. s. w.

Die gebrauchten Lösungen sind stets 2—3 pCt. stark gewesen.

Bei allen Versuchen wurde die Aufmerksamkeit nicht nur auf die anästhesirende Wirkung, sondern auch auf das Verhalten der Pupille, des Hornhautepithels u. s. w. gerichtet.

Ebenso wie bei Thieren tritt auch beim Menschen nach der Einträufelung von 2—5 Tropfen Eucain B in einem Zeitraum von 3—5 Minuten, vollkommene Anästhesie in der Horn- und Bindehaut ein. Dieselbe zeigt sich hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintretens, der Dauer und der Intensität der von einer gleich starken Cocainlösung hervorgerufenen Anästhesie gleich. Nach 1—3 Minuten der Einträufelung ist sie nachweisbar, lässt nach 8—10 Minuten nach und ist nach 12—15 verschwunden. Wiederholt man in kurzen Zwischenräumen die Einträufelung, so kann man nach Belieben die Anästhesie verlängern.

Bei sehr entzündeten Augen tritt die Anästhesie sehr prompt ein, aber sie zeigt sich, wie es auch beim Cocain der Fall ist, nicht sehr stark. Die Einträufelungen rufen ein schwaches, $\frac{1}{2}$ Minute anhaltendes Brennen hervor, das bei den verschiedenen Menschen verschieden ist, und gleichzeitig Füllung der Conjunctivalgefäße mit vermehrtem Thränenfluss. Die Hyperämie lässt nach ein Paar Minuten nach und überdauert die Anästhesie.

Vom Cocain ist bekannt, dass durch Gefäßverengung und secundäre Anämie die Conjunctiva blass wird, und dass Erweiterung der Lidspalte und der Pupille eintritt, Effekte der Cocainwirkung, die aus theoretischen Gründen sich aus der Reizung der sympathischen Fasern ableiten lassen. Beim Eucain B ist dieses nicht der Fall, die Gefäße werden erweitert, die Pupille bleibt unverändert und reagirt auf Lichteinfall ganz normal. Starke Gaben (12—15 Tropfen) dagegen können, obwohl nicht constant, eine geringe Veränderung von $\frac{1}{2}$ bis 1 mm erzeugen, die nach 15—20 Minuten der Einträufelung eintritt.

Die Accommodation wird nicht verringert. Eine irgend schädliche Wirkung auf die Cornea habe ich nie beobachtet. Auch bei den höchsten von mir beim Menschen gebrauchten Dosen (bis 16 Tropfen) sah die Hornhaut mit dem blossen Auge noch glatt und intact aus. Mit seitlicher Beleuchtung und bei unbedeckt gelassenen Augen ist manchmal, doch nicht so häufig wie beim Cocain, eine geringfügige, kaum bemerkbare Trübung der oberflächlichen Hornhautepithelschichten nachweisbar. Bei geschlossenen Augen ist dieses niemals der Fall gewesen.

Der intraoculäre Druck scheint dem Fingertastgefühl etwas

herabgesetzt zu sein. Nur manometrische Messungen können sichere Ergebnisse über diesen Punkt geben.

Schluss.

Der chemischen Constitution entsprechend besitzt das Eucain B hervorragende local anästhesirende Eigenschaften. Dass solche der Anwesenheit der Benzoylgruppe ($\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$) in der Formel zuzuschreiben sind, ist schon in einer anderen Mittheilung für ähnliche Körper erwähnt worden. Es konnte auch gezeigt werden, dass das Eucain durch Ersatz der Benzoyl- mit einer Acetylgruppe die local anästhesirende Wirkung verliert. Dem Eucain ähnlich und dem Cocain entgegengesetzt, wirkt Eucain B gefässerweiternd, Hyperämie erzeugend, die vermuthlich auf einer Lähmung der peripherischen Sympathicusendigungen beruht. Diese Eigenschaft besitzt jedoch das Eucain B in sehr viel geringerem Grade als Eucain, was in der praktischen Anwendung als ein nicht zu unterschätzender Vorzug zu betrachten ist. Die Anästhesie beruht, wie dies auch beim Cocain und Eucain der Fall ist, auf einem directen Contact mit den sensiblen Nervenendigungen.

Wie schon hervorgehoben worden ist, fehlen beim Eucain B ebenso wie beim Eucain auch die anderen auf Reizung des Sympathicus zu beziehenden Effekte der Cocaineinträufelung, das Blasswerden der Conjunctiva, die Erweiterung der Lidspalte und der Pupille.

Hervorzuheben ist noch der Unterschied in der allgemeinen Wirkung zwischen Eucain B und den anderen derselben Gruppe des Eucains zugehörigen Körper.

Wie erwähnt, wirkt Eucain B nicht nur auf das Centralnervensystem, sondern auch dem Curare ähnlich auf die motorischen Endigungen der Nerven und auf die Vagusendigungen lähmend.

Sollte dieser hauptsächliche Unterschied in der Wirkung eine Erklärung in der Constitution der Körper finden, so kann man an den Mangel der Gruppe COOH in dem Eucain B denken.

Da den Grundsubstanzen des Eucain und des Eucain B, nemlich dem Triacetonamin und dem unsymmetrischen

Homologen desselben, dem Vinylacetonamin, eine curareartige Wirkung in sehr ausgeprägter Weise zukommt, diese Wirkung aber dem Eucain fehlt, während sie beim Eucain B vorhanden ist, so ist anzunehmen, dass durch das Eintreten der Carboxylgruppe COOH die curareartige Wirkung aufgehoben wird. Auf diesen Punkt werde ich bei anderer Gelegenheit ausführlicher zurückkommen. Der Unterschied zwischen Eucain und Eucain B in der Wirkung auf das Herz steht auch im Einklang mit der Verschiedenheit der Wirkung der beiden Substanzen auf das Nervensystem, da Eucain B die Vasomotoren und den Vagus paralytirt.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus besitzt Eucain B dieselben Eigenschaften als locales Anaestheticum, wie Eucain. Vor demselben hat es jedoch den Vorzug, weniger local reizend zu wirken, bedeutend weniger giftig zu sein, und endlich eine stärkere antibakterielle Wirkung zu besitzen.

Seine geringe Löslichkeit aber begrenzt die Anwendung in jenen Gebieten, wo eine stärkere Concentration als $3\frac{1}{2}$ pCt. des Anaestheticum erforderlich ist. In der Augenheilkunde, wo eine 2procentige Lösung vollständig genügt, ist das Eucain B zur Benutzung zu empfehlen. Es ist auch der billigere Preis in Betracht zu nehmen.

Schliesslich ergibt sich also das praktische Resultat: Eucain B ist dem Cocain und dem Eucain gleichzustellen und oft vorzuziehen.
