

## XXIV.

**Experimentelle Untersuchungen über  
Infiltrations-Anästhesie.**

(Aus der chirurgischen Privatklinik von Privatdocent Dr. Braun in Leipzig.)

Von Dr. med. Paul Heinze in Dresden.

An dem gewaltigen Aufschwung, den die gesammte Heilkunde in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts genommen hat, in rascher Folge zu wichtigen Entdeckungen neue fügend, ist die Chirurgie in so hervorragender Weise betheiligt gewesen, dass sie einen grossen Theil von Leiden aller Art in ihr Gebiet zur Heilung herüberziehen konnte. Es waren vor Allem zwei Faktoren, die ihr zu den ausserordentlichen Erfolgen die Bahn, auf der kein Ziel unerreichbar erschien, ebneten: einmal die Einführung der anti-, bzw. aseptischen Operationstechnik, anderseits die Schaffung von immer mehr vervollkommeneten, ausreichenden Methoden zur Erzielung schmerzlosen Operirens.

Man hat auf zweierlei Art bekanntlich dies letztere Ziel zu erreichen gestrebt: durch die allgemeine Narkose und durch die lokale Anästhesie, die mit Intaktklassen der Centralorgane nur die im speciellen Falle in Betracht kommenden Theile, die peripherischen Endigungen sensibler Nerven, von der allgemeinen Schmerzempfindung ausschaltet.

Es ist eine ganze Anzahl von Factoren, durch welche dieselben je nach den äusseren Umständen in theils reizender, theils lähmender Weise beeinflusst werden können, und zwar durch:

die Norm überschreitende Temperaturschwankungen,  
erhöhte oder verminderte Blutzufuhr,  
Elektricität,  
mechanische Insulte,  
Quellung,  
Wasserentziehung,  
Einwirkung chemisch different wirkender Substanzen.

Der lähmende Einfluss dieser Factoren nun ist es, der zur Erzielung localer Anästhesie speculativ zu verwerthen gesucht worden ist, und in der Verfolgung dieser Idee wurden sie sämmtlich mit mehr oder weniger Erfolg angewandt.

Es ist aber die Mehrzahl jener oft erweiternd ausgebauten Methoden von einer Summe von Uebelständen begleitet, die ihre Anwendung illusorisch machte. Es war die damit erzielte locale Anästhesie entweder eine unvollkommene, oder sie war nur in beschränktem Umfange und an bestimmten Theilen anwendbar, oder endlich, sie war von unerwünschten Nebenerscheinungen begleitet.

Am vielseitigsten und am leichtesten modificirbar durch die Menge der zu Gebote stehenden Mittel blieb die Verwendung von chemisch auf die Nerven wirkenden Substanzen; und in der That hat man eine Anzahl von solchen ausfindig gemacht, denen bei einem Minimum von störenden Nebenumständen eine für praktische Zwecke ausreichende anästhesirende Kraft zukommt.

Bemerkt sei hierbei, dass ausser der specifischen Giftwirkung der betreffenden Substanz stets noch einige begleitende, denselben Effect hervorrufende Factoren berücksichtigt werden müssen: Es kann nemlich das angewandte Mittel einmal eine die sensibeln Elemente irritirende Temperatur haben, es kann ferner zugleich eine quellende oder wasserentziehende Eigenschaft der fraglichen Substanz innewohnen, und schliesslich kann Hand in Hand mit der specifischen Giftwirkung eine Veränderung in dem Blutgehalte der in Angriff genommenen Gewebe gehen, — alles Momente, die bei einer Prüfung der einzelnen Substanzen mit in Rechnung gebracht werden müssen.

Die Möglichkeit der Anwendung von chemisch different wirkenden Stoffen zur Erzeugung localer Anästhesie für operative Zwecke ist nun in verschiedener Weise gegeben. Sie können einmal auf die intacte Haut oder Schleimhaut applicirt werden und von da durch Resorption zu den sensibeln Nervenendigungen gelangen, — eine Methode, die bekanntlich vor Allem an den zugänglichen Schleimhäuten des Körpers angewandt wird, die wir aber, da sie ein eng-

beschränktes, für sich abgegrenztes Gebiet bildet, bei unseren Betrachtungen bei Seite lassen wollen, — oder, es können die betreffenden Stoffe durch Injection in die Gewebe mit den sensibeln Nervenendigungen oder den Nervenstämmen in Contact gebracht werden und damit deren Functionen beeinflussen.

Es bieten hierbei die Nervenendigungen das Angriffs-object der nach Schleich zweckmässig als Infiltrations-Anästhesie bezeichneten Methode, wobei das Gewebe mit den fraglichen Substanzen durchtränkt, infiltrirt wird, und so in Folge von Lähmung der sensibeln Nervenendfasern eine rein locale, auf das durchtränkte Gebiet oder dessen unmittelbare Nachbarschaft beschränkte Anästhesie entsteht; die Application auf die Nervenstämmen dagegen ruft die sogenannte regionäre Anästhesie hervor, bei der durch Unterbrechung der Leitung die von den Nervenstämmen mit sensibeln Fasern versorgten Gewebe anästhetisch werden.

Letztere würde dem erstrebten Ideal wohl am nächsten kommen, da ihr Angriffspunkt nicht in dem zu operierenden Gebiete selbst liegt, dieses also in keiner Weise insultirt wird; aber ihrer Anwendung sind relativ enge Grenzen gezogen.<sup>1)</sup>

Im Folgenden soll nur von der ersterwähnten Methode, der Infiltrations-Anästhesie, die Rede sein.

Es sind im Laufe der Jahre eine ausserordentlich grosse Zahl von chemisch differenten Stoffen, zum Theil in methodischer Anordnung, auf ihre localanästhesirende Kraft hin untersucht worden; nur ein verhältnissmässig kleiner Theil von ihnen hat den Haupterfordernissen entsprochen, die da sind:

volle anästhesirende Kraft von genügend langer Zeitdauer,  
keine bei der Application oder später auftretende Schmerzempfindung,

Fehlen jeder irgendwie schädlichen Nebenwirkung.

Viele sind empfohlen, bald aber wieder verlassen worden, wenn sie auch nur in einem dieser Punkte versagten. Ich brauche nur an alle die von Liebreich so benannten Anaesthetica

<sup>1)</sup> Vgl. Braun, Centralbl. f. Chirurgie 1897. Nr. 17; Manz, ebend. 1898. Nr. 7.

dolorosa, nur an die hochconcentrirten Cocainlösungen mit ihren Nebenwirkungen zu erinnern.

Die ersten bedeutsamen Erfolge auf dem Gebiete der localen Infiltrations-Anästhesie — wobei ich natürlich nicht an die bekannte Schleich'sche, von ihm mit diesem Namen belegte specielle Methode denke, sondern, wie schon dargelegt, an die durch Injection herbeigeführte Contact-Anästhesie von differenten Stoffen mit den sensibeln Nervenendigungen — wurden mit dem Cocain erreicht. Es liegt mir fern, ausführlich auf die ausserordentlich umfängliche Literatur über dasselbe einzugehen. Es besteht in ihr eigentlich bis in die letzten Jahre ein Wirrsal, aus dem es schwer hält, ein einigermaßen klares Bild zu bekommen; die meisten Arbeiten bestehen auch nur aus kurzen Mittheilungen über wenige praktische Erfahrungen. So sollen nur die markantesten Momente kurz in Folgendem zusammengefasst werden; denn da das Cocain bis heute die souveräne Herrschaft sich gewahrt hat, enthält ein Eingehen auf seine Geschichte zugleich die der ganzen hier behandelten Frage.

Schroff<sup>1)</sup> beobachtete zuerst seine anästhesirende Wirkung auf der Zungenschleimhaut, v. Aurep<sup>2)</sup>, dass nach subcutaner Injection das der Injectionsstelle benachbarte Gewebe gefühllos wurde. In die Augenheilkunde wurde es 1884 von Koller<sup>3)</sup> eingeführt, und im selben Jahre beginnt die Literatur über die praktische Verwendung des Mittels. Die ersten Erfolge aus Deutschland mit subcutanen Cocaininjectionen stammen von Landerer<sup>4)</sup> und Wölfler<sup>5)</sup>, und in raschster Folge reiht sich nun Beobachtung an Beobachtung, Erfolg an Erfolg. Aber zugleich damit traten auch die ersten Warner auf; denn immer unzweifelhafter wurde es, dass dem neuen Mittel stark toxische Eigenschaften inne wohnten. Die gebräuchlichen Concentrationen waren zu hoch gegriffen, und trotz der schon von Fränkel<sup>6)</sup> mitgetheilten Thatsache, dass

<sup>1)</sup> Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien 1862.

<sup>2)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiologie 21, S. 38. 1879.

<sup>3)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1884. Nr. 43. 44.

<sup>4)</sup> Centralblatt f. Chirurgie 1885. Nr. 48.

<sup>5)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1885. Nr. 50.

<sup>6)</sup> Wiener med. Wochenschr. 37. 1887.

schon 1proc. Lösungen vollauf zur Anästhesirung genügten, wurden doch bis weit über den Zeitpunkt dieser Mittheilung hinaus bis zur neueren Zeit concentrirtere Lösungen in grösseren Quantitäten verwandt und empfohlen, sodass es nicht zu verwundern ist, wenn sich nach den in mannichfachster Weise daraus resultirenden Unglücksfällen ein lebhaftes Misstrauen gegen die ganze Methode geltend machte. Es war zum Theil berechtigt, zum Theil nicht; denn nicht das Mittel selber war schuld, sondern die Art, wie es die Meisten anwandten. Erfährt man doch, dass die Mengen von 30 Centigramm zur Injection empfohlen wurden, dass man zur Pinselung des Cavum pharyngeolaryngeale bei einem Kinde, sowie zur Injection in die Urethra 1 g verbrauchte.

Zum ersten Male in geordnete Bahnen wurde die Cocain-Anästhesie von ihrem bedeutendsten Vertreter, dem französischen Chirurgen Reclus<sup>1)</sup>, gelenkt. Er verwendet 1proc. Lösungen, und während in den älteren Arbeiten immer nur mit wenigen Worten das Wie der Injection, die Technik derselben, erwähnt wird, vervollkommenet und schildert er in mehreren Publicationen die specielle Technik für die verschiedenen typischen Operationen an allen Körpertheilen, zeigt, in welcher Weise diese 1procentigen Lösungen ohne besondere Gefahr verwandt werden können, und stellt endlich die Grenzen der Anwendung fest, kurz er baut in meisterhafter Weise die ganze Methode aus. Aus der Schilderung seiner Technik ersehen wir, dass er die rein localen Wirkungen der Infiltrations-Anästhesie benutzt.

Allerdings überschreitet bei 1procentigen Cocainlösungen die Lähmung der Nerven nach allen Richtungen hin ein wenig die Grenze des unmittelbar mit ihnen infiltrirten Gewebgebietes, und diesen Umstand benutzt Reclus. Es ist dies die Folge einer Diffusion geringer noch zur Erzeugung einer Anästhesie oder Analgesie genügender Cocainmengen in die Nachbarschaft der infiltrirten Partie, aber keineswegs eine regionäre Anästhesie. Reclus denkt gar nicht daran, von seinen Cocaininjectionen die Lähmung bestimmter Nerven-

<sup>1)</sup> Reclus. La cocaine en chirurgie. Paris 1895.

complexe zu erwarten, sondern seine Methode gehört ihrem Wesen und ihrer Technik nach, wie gesagt, zur Infiltrations-Anästhesie, was Schleich<sup>1)</sup> gegenüber betont werden muss. Doch die von ihm benutzten Cocainmengen (10—19 Centigramm), bei denen er keinerlei schlechte Erfahrungen gemacht haben will, sind sehr hohe, jedenfalls solche, bei denen Intoxicationerscheinungen sicher beobachtet werden können.

Es war nun das hervorragende Verdienst Schleich's<sup>2)</sup>, nachzuweisen, dass noch weit geringere Concentrationen des Cocains genüßten, um eine vollkommene Infiltrations-Anästhesie zu erzeugen, so geringe, dass die für irgend welche Intoxicationerscheinungen nöthigen Mengen überhaupt nicht erreicht wurden, auch wenn es sich um umfangreichere Operationen handelte. Die natürliche Folge davon, sowie des von Reclus und Schleich bewirkten Ausbaues der Injections-technik war, dass die Zahl der Anhänger der Local-Anästhesie ausserordentlich und rasch wuchs, und mit jedem Tag bis auf die Gegenwart neue Vertheidiger ihr entstanden.

Eine empfindliche Lücke ist aber noch offen: Es existirt keine als gleichmässige Grundlage für praktische Zwecke verwendbare vergleichende Werthprüfung der einzelnen Anaesthetica unter sich und in ihren verschiedenen Concentrationen und Lösungen.

Es besteht nemlich das vorhandene umfangreiche Beobachtungsmaterial fast ausschliesslich entweder aus klinischen Erfahrungen, oder, zum weit geringeren Theile, aus Thierexperimenten. Es ist aber wohl unzweifelhaft, dass für den oben angegebenen Zweck und für difficile Untersuchungen über die Grenzwerte der Wirksamkeit diese beiden Methoden nicht zu verwerthen sind. Die Ergebnisse klinischer Erfahrungen sind allzusehr durch das mit jedem Fall wechselnde Beobachtungsmaterial getrübt, und die Thierexperimente lassen, wie eine Anzahl von Arbeiten, von denen ich nur die in anderen Beziehungen werthvolle Ergebnisse enthaltenden Beobachtungsreihen von Liebreich's Schülern

<sup>1)</sup> Schleich. Schmerzlose Operationen. III. Aufl. 1898. S. 142.

<sup>2)</sup> Verhdlg. der deutschen Gesellsch. für Chir. 21, S. 121, 1892.

Bussenius<sup>1)</sup> und Müllerheim<sup>2)</sup> anzuführen brauche, zeigen, nur grobe Resultate sich ergeben, wenn es sich um die hier in Frage kommende Untersuchung sensibler Nerven handelt.

Es würde also nöthig sein, eine Beobachtungsmethode anzuwenden, die diese Uebelstände ausschliesst. Sie kann nur in der Prüfung der betreffenden Substanzen am eigenen Körper bestehen, und nur so wird man hoffen können, auch feinste Details der Untersuchung zugänglich machen zu können. In den nachfolgenden Versuchen wird es sich deshalb handeln um eine experimentelle vergleichende Werthprüfung der gebräuchlichen Infiltrations-Localanästhetica und Feststellung der Grenzwerte ihrer Wirksamkeit.

Den unmittelbaren Anstoss dazu ergab eine Reihe von Abweichungen, die Herr Privatdocent Dr. Braun bei der Nachprüfung der Schleich'schen Angaben bemerkte, und die ihn veranlassten, mich zu beauftragen, gemeinschaftlich mit ihm die nachstehenden Untersuchungen anzustellen. Die Resultate dieser stets von uns Beiden wiederholten Experimente sind in folgenden Zeilen niedergelegt.

Ueber die Technik der Untersuchungen sei Folgendes vorausgeschickt. Subcutane Injectionen sind zur Prüfung natürlich schon deshalb unzulässig, weil man dann von dem betreffenden Stoffe eine regionär anästhesirende Wirkung peripherwärts zur Oberfläche, an der man nur die Prüfung der Wirksamkeit vornehmen kann, erwartet, eine Voraussetzung, die sich nur theilweise erfüllen wird, und die vor Allem nicht in das Gebiet unserer Untersuchungen fällt. Es muss deshalb die Haut selbst für die Versuche gewählt werden. Zu diesem Zwecke sind bereits früher folgende zwei Methoden angewandt und empfohlen worden: Grützner<sup>3)</sup> brachte sich bei seinen Versuchen über die chemische Reizung sensibler Nerven kleine Schnittwunden an den Händen bei und trug die zu prüfende Substanz nun mittelst eines Haarpinsels auf. Schleich<sup>4)</sup> erprobte die Empfindlichkeit an enderma-

<sup>1)</sup> Bussenius, *Locale Anästhesie bei Thieren*. Diss. Berlin 1888.

<sup>2)</sup> Müllerheim, *Beitr. z. Wirkung der Anaesthetica dolorosa*. Diss. 1888.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv für Physiologie 58, S. 76, 1894.

<sup>4)</sup> Schleich, *Schmerzlose Operationen*. III. Aufl., Berlin 1898.

tisch gebildeten Quaddeln, die das eigentliche Prüfungsobject für die an Ort und Stelle direct durch den Contact der Flüssigkeit entstandene Anästhesie, Parästhesie und Hyperästhesie seien. Vermittelst solcher Quaddeln, sagt er, müsse sich auf exacteste Weise die gefühlalterirende Kraft jeder Flüssigkeit erproben lassen, zumal da die Haut mit ihren specifisch differenzirten feinfühligsten Tastorganen ein besonders sicheres Beobachtungsfeld darbiete. Die hier gewonnenen Resultate würden dann ohne alle Bedenken auf alle übrigen Gewebe übertragen werden können.

Es wurde deshalb diese Methode für unsere Versuchsreihen angewandt, unter strenger Anlehnung an die dort gegebenen Vorschriften. Es wurde also eine Pravaz'sche Nadel feinsten Kalibers flach in die Cutis des Vorder- oder Oberarms eingestochen und durch Injection einer kleinen, stets ungefähr gleich grossen Menge der Versuchsflüssigkeit eine etwa linsengrosse endermatische Quaddel gebildet. Die bei der Injection auftretenden Empfindungen wurden registriert, die an der Quaddel entstehenden Veränderungen der Sensibilität durch feine Nadelstiche geprüft und gleichzeitig ihre Dauer mit der Uhr beobachtet und ebenfalls aufgezeichnet. Zu vergleichenden Zwecken wurden, um ganz gleiche Bedingungen walten zu lassen, nur direct hintereinander ausgeführte Versuche, zu einer Untersuchungsreihe zusammengestellt, verwendet, da sich auf diese Art noch die geringsten Unterschiede vergleichend feststellen lassen; denn dass die erhaltenen Resultate, da sie durch Beobachtung rein subjectiver Wahrnehmungen gefunden wurden, keinen absoluten, unveränderlichen Werth haben können, liegt auf der Hand: die äusseren Einflüsse, die auf unseren Körper wirken, sind zu mannichfaltig und rasch wechselnd, als dass Beobachtungen zu verschiedener Zeit völlig gleiche Resultate liefern würden. Es haben deshalb eine Anzahl der nachstehend angeführten Versuche mehr- und vielfach wiederholt werden müssen, wenn es sich um eine vergleichende Prüfung mit anderen Werthen handelte.

Die Lösungen hatten sämmtlich mittlere Zimmertemperatur, nachdem eine Reihe von Versuchen mit einer an und für



sich indifferenten 0,6 procentigen Kochsalzlösung ergeben hatte, dass ausschliesslich auf 0° und darunter abgekühlte Flüssigkeiten eine, nur wenige Sekunden anhaltende Infiltrationsanästhesie zu erzeugen im Stande sind, während Lösungen mit einer nur wenig höheren Temperatur die Sensibilität der Haut absolut nicht herabsetzen. Bei Infiltration grösserer Gewebepartien, die sich dann weniger schnell wieder auf Körpertemperatur erwärmen können, werden allerdings derartig kalte Lösungen mehr zur Geltung kommen, wenn auch Létang<sup>1)</sup>, der zur Erzielung localer Anästhesie für kleinere chirurgische Eingriffe Injectionen von auf 0° abgekühlten Flüssigkeiten, von denen er besonders Salzwasser (0,5—1 pCt.) oder eine ebenso temperirte Mischung von Aq. dest. steril., Glycerin. pur. (je 100,0) und Aether (2,0) anwendet, sehr empfiehlt, darin wohl sicher zu weit geht. Eine derartige Lösung wird in kürzester Zeit im lebenden Gewebe ihre niedere Temperatur und damit ihre auf derselben fussende Anästhesirkraft verlieren; häufige Wiederholungen (que je peux prolonger etc.) würden natürlich den Gang der Operation in's Ungemessene verschleppen.

Warme Lösungen dagegen (von 50—55°), wie sie neuerdings für das Cocain empfohlen werden (Tito Costa<sup>2)</sup>, Hackenbruch<sup>3)</sup>, können als die Gewebe schädigend für die Infiltrationsanästhesie nur Nachtheile haben. Denn die mit indifferenten derartigen Lösungen gebildeten Quaddeln röthen sich nachträglich und sind lange Zeit schmerzhaft.

Es wurden nun zunächst **Chlornatrium** und im Anschluss an seine niedrigen Concentrationen **Aqua destillata** einer Prüfung unterzogen.

<sup>1)</sup> Bullet. méd. 1894 (cit. nach O'Followell, L'Anesthésie locale. Thèse, Paris 1897): Je refroidis au degré voulu, par un moyen quelconque, un liquide convenable contenu dans une éprouvette; je remplis une seringue de Pravaz de ce liquide très froid et je l'injecte avec les précautions ordinaires dans la région à anesthésier. Il se produit immédiatement une anesthésie complète superficielle ou profonde que je peux prolonger à mon gré en renouvelant l'injection, et cela aussi longtemps que je le désire.

<sup>2)</sup> Centralbl. für Chirurgie. 1897, S. 252.

<sup>3)</sup> Hackenbruch, Oertl. Schmerzlosigkeit bei Operationen. 1897, S. 19.

Chlor- natrium	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
1. 20 pCt.	Schmerzhafte Injection. Im unmittelbaren Anschluss daran sich steigernder heftiger Nachschmerz	Volle Anästhesie, die in den peripherischen Partien der Quaddel weniger lange, in den centralen sehr lange anhält, so dass nach 1 Stunde dieselbe noch ziemlich vollständig ist	Die Quaddel lässt bald ihre centrale Partie etwas vertieft, anämisch, von einem schmalen hyperämischen Rande umgeben, sich gegen die periphere erhabene Partie absetzen. Bald wird die ganze centrale Partie dunkelhyperämisch
2. 10 pCt.	Leicht schmerzhafte Injection mit Parästhesien und sich anschliessendem zunehmendem andauerndem Nachschmerz	Sofortige volle Anästhesie, die in den centralen Partien lange anhält	Auch hier scharfe Grenze zwischen centraler und peripherischer Partie der Quaddel. Erstere ist stark anämisch und eingesunken
3. 5 pCt.	Injection leicht spannend, unmittelbar darauf sich steigernd ein heftiger Schmerz, der nach etwa 3 Minuten seinen Höhepunkt erreicht	Nach Absinken des Schmerzes volle Anästhesie in den centralen Partien der Quaddel; in den peripheren nur eine Herabsetzung	Die Quaddel zeigt dieselben Verhältnisse, wie bei 2
4. 2,9 pCt.	Schmerzlose Injection. Anschliessend leichter Nachschmerz	In den centralen Partien besteht etwas herabgesetzte Empfindung	
5. 2,5 pCt.	Schmerzlose Injection	Die Empfindung bleibt normal, es tritt keine Anästhesie ein	
6. 2,34 pCt.	Schmerzlose Injection, ganz kurzer Nachschmerz	Empfindung bleibt intact	

Chlor- natrium	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
7. 1 pCt.	Schmerzlose In- jection	Intaktbleiben der Sensibilität	
8. 0,8 pCt.	Schmerzlose In- jection	Intaktbleiben der Sensibilität	Rasches Ver- schwinden der Quaddel
9. 0,6 pCt.	Gefühl leichter, aber deutlicher Spannung, das bei schneller Injection ausgeprägter ist	Intaktbleiben der Sensibilität	Rasches Ver- schwinden der Quaddel
10. 0,5 pCt.	Ganz leichter In- jectionsschmerz	Intaktbleiben der Sensibilität	
11. 0,4 pCt.	Geringer, aber deut- lich vorhandener Schmerz, nur kurze Zeit andauernd	Geringe Herab- setzung des Gefühls	
12. 0,3 pCt.	Heftiger brennen- der Schmerz, an- haltend	Nur geringe Ver- minderung der Em- pfindlichkeit	
13. 0,2 pCt.	Sehr heftiger, 15 bis 30 Secunden andauernder In- jectionsschmerz	Hiernach ist das Ge- fühl stark herabge- setzt, doch besteht keine vollkommene Anästhesie; man empfindet jeden einzelnen Insult als solchen	Die volle Empfind- ung kehrt ziemlich schnell wieder, die Quaddel bleibt noch längere Zeit be- stehen
14. Aqua destillata	Aeusserst heftiger Schmerz, etwa 1 Minute anhaltend	Erst Hyperästhesie; dann völlige An- ästhesie (etwa 15 Minuten lang)	Das Centrum der Quaddel bleibt oft dauernd anästhe- tisch, die Epidermis hebt sich blasen- förmig ab, die Quaddeln hinter- lassen Tage lang be- stehende schmerz- hafte Infiltration

Dass dem Wasser bei subcutaner Injection eine schmerzstillende Wirkung zukomme, haben schon eine Anzahl von Beobachtern festgestellt. So theilte Lafitte<sup>1)</sup> mit, er habe bei allen möglichen mit Schmerz verbundenen Affektionen, wie Ischias, Neuralgien, Rheumatismus, durch Wasserinjection direkt in die afficirte Partie äusserst gute Erfolge erzielt. Unangenehm sei nur das während der Injection auftretende ziemlich heftige Brennen, das aber rasch verschwinde. Die schmerzstillende Wirkung schreibt er der durch die injicirte Flüssigkeit hervorgerufenen Compression oder der Imbibition der sensibeln Nervenfasern zu, wodurch letzteren momentan die Fähigkeit entzogen werde, Schmerzwahrnehmungen aufzunehmen und weiter zu leiten. Lelut (l. c. 118) hat dieselben Erfolge, während Pillet und Dresch (l. c. 125) zu weniger günstigen Resultaten kommen. Auch aus England wurde von Burney Yeo<sup>2)</sup> und Gorrequer Griffith (l. c.) berichtet, dass sie erfolgreich ähnliche Leiden mit Wasserinjectionen bekämpften. Zu der nahe liegenden Folgerung, das Wasser nun als chirurgisches Local-Anaestheticum zu versuchen, kommt aber keiner von diesen, ebensowenig wie Emmerich<sup>3)</sup>, der bei Thieren eine grössere Anzahl subcutaner Wasserinjectionen ausführt, ohne auf die eintretende locale Anästhesie mit ihren Nebenerscheinungen zu achten. Erst Liebreich<sup>4)</sup> weist darauf hin, dass das Wasser bei Thieren ähnliche Erscheinungen hervorruft wie andere Anaesthetica dolorosa, und Schleich<sup>5)</sup> erweitert diese Beobachtung, indem er sie auf den Menschen überträgt.

Aqua destillata für sich ist nach Allem als Lokal-Anaestheticum unbrauchbar, weil es die sensibeln Nerven stark reizt, bevor es dieselben lähmt, und die Gewebe offenbar bedeutend schädigt. Die Ursache all' dieser Wirkungen kann nur in der vom Wasser verursachten Quellung der Gewebe zu suchen sein; denn sobald die quellende Eigenschaft durch

<sup>1)</sup> L'Union 113, 114, 119. 1875.

<sup>2)</sup> Brit. med. Journ. Dec. 4. 1875.

<sup>3)</sup> Ztschr. f. Biologie XIV. 4. S. 563 ff. 1878.

<sup>4)</sup> Verhđl. d. Congr. f. innere Med. VII. S. 249. 1888.

<sup>5)</sup> Schmerzl. Operat. III. Aufl. S. 147. Berlin 1898.

geeigneten Kochsalzzusatz vermindert oder aufgehoben wird, werden sie in geringerem Maasse, bezw. gar nicht beobachtet.

Da also überhaupt eine auf einer Quellung der Zellsubstanz beruhende Anästhesie, die ja in der That eintritt, für unsere Zwecke nicht verwendbar sein kann, so folgt daraus, dass bei allen wässerigen Lösungen diese Eigenschaft des Wassers völlig ausgeschaltet werden muss, wenn keine störenden Begleiterscheinungen auftreten sollen.

Diese Ausschaltung der den Wassergehalt der Zellen verändernden Factoren konnten wir nach den Untersuchungen de Vries'<sup>1)</sup> über pflanzliche und Hamburger's<sup>2)</sup> über thierische Zellen durch die Verwendung von mit dem Zellsaft isotonischen Concentrationen erreichen. Es lassen sich nemlich von allen Stoffen, so lange der praktischen Ausführbarkeit nichts im Wege steht, Concentrationen herstellen, deren jede mit derselben Kraft Wasser anzieht wie die andere. De Vries nannte sie deshalb isotonische Concentrationen. Nimmt man nun den Zellsaft als Ausgangspunkt an und stellt die diesem isotonischen Concentrationen her, so wird ersterer, wenn er mit denselben in Berührung kommt, Wasser weder verlieren noch aufnehmen. Wird die Lösung verdünnt, so tritt natürlich durch Wasseraufnahme Quellung, wird sie concentrirt, durch Abgabe Schrumpfung der Zelle ein.

Die den thierischen Geweben isotonische Kochsalzlösung hat bei verschiedenen Thieren eine verschiedene Concentration. Für den Frosch fand Hamburger eine solche von 0,64 pCt. isotonisch; für die menschlichen Gewebe enthält die wirklich streng genommen osmotisch indifferente Kochsalzlösung 0,9 pCt. Na Cl. Unsere Versuche ergeben, dass in einer gewissen Breite osmotische Einwirkungen von Chlornatriumlösungen so gering sind, dass sie von den sensiblen Nerven der normalen Haut nicht mehr als Reiz empfunden werden. Concentrationen von etwa 0,6 pCt. bis 2 pCt. verändern, in die Cutis eingespritzt, die Sensibilität in keiner Weise, auch ist die Injection derselben schmerzlos. Es ergibt sich daraus ferner, dass eine specifische Giftwirkung

<sup>1)</sup> Pringsheims Jahrbücher f. wissensch. Botanik 14. S. 427. 1884.

<sup>2)</sup> Du Bois-Reymonds Archiv f. Physiologie 1886, S. 476. 1887, S. 31.

dem Chlornatrium, in niedrigen und mittleren Concentrationen wenigstens, nicht zukommt, und dass die physiologischen Wirkungen, die seine Lösungen äussern, physikalischer Natur, hervorgerufen durch Quellung oder Wasserentziehung, sind.

Bei Lösungen unter 0,6 pCt. beobachten wir die Symptome der Quellung, bei solchen von etwa 2,5 pCt. aufwärts die der Wasserentziehung. Als solche betrachten wir den bei stärkeren Kochsalzlösungen der Injection folgenden eigenthümlichen, von den Quellungsschmerzen scharf unterschiedenen Reiz, die ihm folgende Anästhesie, und eine charakteristische Formveränderung der Quaddel: ihr Centrum sinkt nämlich in Form einer von einem erhabenen Walle umgebenen Delle ein, die sich erst nach längerer Zeit wieder ausgleicht, während die ganze Quaddel sich etwas vergrössert. Diese Erscheinungen sind nicht etwa dem Kochsalz eigenthümlich, sie können vielmehr in gleicher Weise auch bei entsprechend concentrirten Lösungen anderer indifferenten Salze, die Formveränderungen der Quaddel überhaupt bei allen concentrirten Salzlösungen, welche nicht die Gewebe schädigen, beobachtet werden. Bei differenten Salzen werden die subjectiven Symptome der Wasserentziehung natürlich durch deren specifische Wirkung (Reiz oder Lähmung) verdeckt.

Endlich ergibt sich, dass die Prüfung sehr verdünnter Lösungen specifisch wirkender Stoffe nur dann möglich ist, wenn ihnen 0,6 pCt. Kochsalz zugesetzt wird, um die allen Lösungen gemeinsamen quellenden Wirkungen auszuschalten.

Im Widerspruche stehen nun die Ergebnisse unserer Prüfungen zu Schleich's Angaben. Nachdem er schon 1892 auf dem Congresse der deutschen Gesellschaft für Chirurgie<sup>1)</sup> mitgetheilt hatte, dass 0,2 procentige Kochsalzlösungen eine vollkommen prompte Anästhesie erzeugten, wobei der Vorgang der Injection selbst ohne Schmerzen sich vollziehe, fasst er dies in seiner mehrfach citirten Schrift (S. 148) folgendermaassen zusammen. Einmal sagt er: „Eine 0,2procentige Kochsalzlösung verursacht während der Infiltration sehr geringes Gefühl von leichter Spannung, auch wohl etwas Jucken (Parästhesie), nach kurzer Zeit tritt aber im Bereich

<sup>1)</sup> Verhdlgn. d. deutschen Ges. f. Chirurgie 21. I. S. 123. 1892.

der Quaddel Anästhesie ein, genau so deutlich, als wäre der Lösung etwas Cocain beigegeben. Diese Flüssigkeit ist also an sich ein brauchbares Anästheticum. Diese Lösung von 0,2 pCt. Kochsalz stellt also das eigentliche Vehikel aller meiner anästhesirenden Flüssigkeiten dar.“ Die Theorie, auf der diese Behauptung basirt, giebt er in Folgendem: „Wir vermutheten, dass zwischen dem reinen Wasser und der 0,6procentigen NaCl-Lösung eine Concentration gefunden werden müsse, welche ebenfalls schmerzlose Infiltration gestattete, aber dennoch wegen ihrer grösseren Aehnlichkeit mit reinem Wasser später Anästhesie erzeugen würde.“

Einmal ist die aufgestellte Behauptung in allen ihren Einzelheiten falsch; denn 0,2procentige Chlornatriumlösung ist ganz ausserordentlich schmerzhaft bei der Injection, und die folgende Anästhesie ist durchaus keine vollkommene, die Lösung ist also eher alles Andere, als ein brauchbares Anästheticum; anderseits beruht aber auch, wie aus unseren obigen Darlegungen hervorgeht, diese Theorie auf falschen Voraussetzungen; denn Injectionsschmerz und folgende Anästhesie sind ätiologisch als identisch anzusehen, beide als Irritationserscheinungen in Folge der quellenden Eigenschaft des Wassers, und beide werden demnach das gleiche Verhältniss zu einander in allen Concentrationen behalten. Unsere Versuche beweisen dies ja schlagend, dass mit dem allmählichen Ansteigen des Injectionsschmerzes die Herabsetzung der Sensibilität Hand in Hand geht, so dass also auch aus rein theoretischen Erwägungen eine 0,2procentige Kochsalzlösung nicht die ihr von Schleich zugesprochenen Eigenschaften haben kann, ganz abgesehen von der thatsächlichen Bestätigung unserer Behauptung durch eine einfache praktische Nachprüfung. Die Unrichtigkeit vieler von Schleich über die Wirkung von Neutrallösungen und anderen Flüssigkeiten gemachten Angaben ist auch schon von Custer<sup>1)</sup> bemerkt worden. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stimmen in vielen Punkten mit denen Custer's überein, wie wir noch sehen werden.

Diese auffallenden Umstände mussten natürlich die Ver-

<sup>1)</sup> Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1897. Nr. 13, 14.

anlassung sein, auch die in ziemlich reicher Anzahl vorhandenen übrigen Angaben Schleich's einer Nachprüfung zu unterziehen. Die Resultate derselben waren vielfach überraschend und werden in Folgendem wiedergegeben. —

Seite 149 der oben citirten Schrift sagt Schleich: „Ebenso sind 3procentige Zucker-, 3procentige Bromkalium-, 1procentige Methylviolett- und 2procentige Coffeinelösungen reine Anaesthetica, darüber und darunter findet immer eine mehr oder weniger irritative Einwirkung auf die Nerven Elemente statt.“

Unsere Versuche ergaben Folgendes:

(Siehe Tabelle Seite 482.)

Auch beim Zucker haben wir die mit dem Zellsaft isotonische Concentration geprüft. Dieselbe kann einmal experimentell festgestellt, anderseits durch Berechnung erhalten werden. Ueber die Art und Weise, wie letzteres zu geschehen hat, sei Folgendes vorausgeschickt.

Drückt man die isotonischen Concentrationen nicht in Gewichtsprocenten, sondern, wie es jetzt immer mehr als Grundlage für ähnliche Untersuchungen geschieht, in Molekülen aus, so zeigen die gefundenen Zahlen, wieviel Moleküle des einen Stoffes, in einem gewissen Flüssigkeitsvolumen, mit gleicher Kraft Wasser anziehen, als eine bestimmte Anzahl Moleküle des andern Stoffes in demselben Volumen. Das Verhältniss nun zwischen den isotonischen Concentrationen, also die relative Grösse der Anziehung zum Wasser pro Molekül der betreffenden Substanz, wird nach de Vries als isotonischer Coefficient bezeichnet. Setzt man (aus practischen, hier nicht zu erörternden Gründen) nun die wasseranziehende Kraft des Moleküls Kalisalpeter = 3, so wurde von dem genannten Forscher durch Versuchsreihen festgestellt, dass der isotonische Coefficient für alle organischen<sup>1)</sup> metallfreien Verbindungen = 2, für die Salze der Alkalimetalle mit einem Atom Metall im Molekül = 3 sei. Es ist noch eine Anzahl weiterer Coefficienten gefunden worden, die aber für unsere Zwecke belanglos sind.

<sup>1)</sup> für complicirte organische Verbindungen liegen aber wohl sicher die Verhältnisse nicht so einfach.



Saccharum album	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
15. 50 pCt.	Mässiger Injectionschmerz, der aber lange anhält	Dann fast volle Anästhesie	Anch hier ist wie bei den hochprocentigen Na Cl-Lösungen die centrale Partie der Quaddel anämisch eingesunken
16. 20 pCt.	Wenig schmerzhaftes Injection	In den centralen Partien der Quaddel fast volle Anästhesie, in den Randpartien merklich herabgesetzte Empfindung	Nach wenigen Minuten wieder intactes Gefühl
17. 10 pCt.	Deutliches Gefühl der Spannung	Ziemlich starke Herabsetzung der Empfindung, doch nur ganz kurz andauernd	
18. 7,5 pCt.	Leicht schmerzhaftes Injectionsgefühl	Keine Sensibilitätsveränderung	
19. 6 pCt.	Ganz leichtes Gefühl der Spannung	Keine Sensibilitätsveränderung	
20. 5,26 pCt.	Gefühl der Spannung	Keine Sensibilitätsveränderung	
21. 5 pCt.	Ganz leichtschmerzhaftes Injection	Keine Sensibilitätsveränderung	
22. 3 pCt.	Lebhaft schmerzhaftes Injection	Es folgt nach etwa $\frac{1}{2}$ Minute starke Herabsetzung der Empfindung, etwa 10 Min. andauernd	
23. 1 pCt.	Ausserordentlich schmerzhaftes Injection	Allmählich eintretende starke Herabsetzung des Gefühls	
24. 3 pCt. in physiolog. Kochsalz- lösung	Injection etwas spannend	Empfindlichkeit bleibt intact	

Man wird also diejenige Zuckerlösung, welche dieselbe osmotische Spannung wie eine 0,6 procentige Kochsalzlösung hat, leicht in folgender Weise berechnen können: Da der isotonische Coefficient der Na Cl = 3 sich zu dem des Zuckers = 2 wie 3 : 2 verhält, so sind 3 Mol. Zucker isotonisch mit 2 Mol. Na Cl, oder da das Moleculargewicht des Na Cl = 58,5, das des Zuckers = 342 ist, 1026 Gewichtstheile Zucker isotonisch mit 117 Gewichtstheilen Na Cl, oder endlich, es ist eine Zuckerlösung von 5,26 pCt. isotonisch mit einer Na Cl-Lösung von 0,6 pCt.

Das experimentell gefundene Resultat stimmt, wie die Angaben Hamburger's beweisen, mit dem Ergebniss der Berechnung annähernd überein.

Unsere Untersuchungen ergeben nun, dass diese 5,26 procentige Zuckerlösung bei der Injection schmerzlos ist und dass keinerlei Sensibilitätsveränderung eintritt. Es übt also auch der Zucker keinen specifischen Einfluss auf die Nerven-substanz aus: Er ist an sich völlig indifferent.

Eine 3procentige Lösung wird also einfach Quellungserscheinungen zeigen, in sich entsprechender Schmerzhaftigkeit der Injection und Herabsetzung der Empfindlichkeit bestehend (Versuch 22). Hebt man, wie es durch Lösung in physiologischer Kochsalzflüssigkeit geschehen ist, die quellende Eigenschaft des Wassers auf, so wird auch sofort ein indifferenter Zustand geschaffen sein (Versuch 24).

Die der 3procentigen Zuckerlösung von Schleich beigegebene Bedeutung als reines Anästheticum ist also völlig aus der Luft gegriffen.

Bei stärkeren Zuckerlösungen, etwa von 10 pCt. an, beobachten wir die Symptome der Wasserentziehung ebenso wie bei entsprechenden Kochsalzlösungen. Zu bemerken ist dabei, dass eine 50procentige Zuckerlösung einer nicht viel mehr als 5procentigen Na Cl-Lösung in Betreff ihrer osmotischen Spannung entspricht, daher sehr milde Erscheinungen wie diese hervorruft.

Als ein weiteres reines Anästheticum hatte Schleich eine 3procentige **Bromkalium**lösung bezeichnet (s. o). Wir stellten nachstehende Versuche an:

Kalium bromatum	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
25. 10 pCt.	Äusserst schmerz- hafte, brennende Injection	Sofortige volle Anästhesie	
26. 3 pCt.	Ausserordentlich schmerzhafte Injection	Folgt fast volle Anästhesie	
27. 1,2 pCt.	Sehr schmerzhafte Injection	Dann etwa 3 Min. Hyperästhesie, dann fast volle Anästhesie	
28. 1 pCt.	Lebhaft schmerzende Injection	Nach 1—2 Minuten tritt erhebliche Herabsetzung der Empfindlichkeit ein	
29. 3 pCt. in physiolog. Kochsalz- lösung	Äusserst schmerz- hafte Injection mit anhaltendem Nach- schmerz	Folgt deutliche, aber geringe Herabsetzung der Empfindlichkeit	
30. 1 pCt. in physiolog. Kochsalz- lösung	Schmerzhaft bren- nende Injection mit nachfolgendem andauerndem Schmerzgefühl	Folgt eine nicht erhebliche Sensibilitäts- herabsetzung	

Die 1,2procentige Lösung stellt die einer 0,6procentigen Kochsalzlösung isotonische Concentration dar, in gleicher Weise wie oben berechnet. Dieselbe ruft heftige Irritationserscheinungen hervor, es ist also Bromkali an sich different gegen die Nervensubstanz. Es ist in 1—10procentiger Lösung eminent schmerzhaft bei der Injection, die eintretende Anästhesie ist ausser in hohen Concentrationen keine vollkommene, und wie aus Versuch 29 und 30 hervorgeht, nicht allein auf Rechnung des Bromkali zu setzen, sondern zum Theil von der Wahl der Lösungsflüssigkeit abhängig.

Was die Schleich'sche Angabe über dasselbe, speciell die 3procentige Lösung, anlangt, so ist dieselbe ganz unverstänlich.

Unsere Beobachtungen über das Bromkali werden übrigens durch eine Anzahl von Mittheilungen ergänzt und bestätigt. So stellt vor Allem Grützner<sup>1)</sup> in peinlich genauen Untersuchungsreihen über die chemische Reizung sensibler Nerven fest, dass, während schwache Kochsalzlösungen, wie jeder wisse, ganz indifferent seien, und auf frische Wunden gebracht, gar nicht reizten, äquimoleculare Kalisalzlösungen heftigste, brennendste Schmerzen erzeugten. Er sagt weiter: „Den intensivsten Schmerz (nämlich von den Kalisalzen der Haloide) erzeugt das Chlorkalium, ihm folgt, nur wenig davon verschieden, das Bromkalium“. Eine 5,74procentige Bromkalilösung erzeuge nach einer Secunde intensive Schmerzen, ähnlich verhalte sich die halb so schwache Lösung (die also der von Schleich angegebenen nahe steht), während noch eine um das Fünffache verdünnte, also eine 1,15 procentige etwa 15 Secunden deutlich starken Schmerz hervorrufe.

Wenn man weiter zurückgreift, so findet man allerdings in der Literatur Angaben, die eine brauchbare localanästhesirende Wirkung des Bromkali hervorheben. So erwähnt Czermak<sup>2)</sup>, dass Dr. Romméläre aus Gent zur localen Anästhesirung des Schlundes ein Gurgelwasser aus 4 g Bromkali auf 100 g Wasser empfiehlt, weiter Clarke und Amory<sup>3)</sup>, dass die Sensibilität des Gaumens bei Bromkali-Einnahme theilweise herabgesetzt werde, d. h. das Schmerzgefühl bliebe ungeschwächt, dagegen nehme die Reizbarkeit des Tastsinnes erheblich ab; ihnen schliessen sich mehrere ähnliche Beobachtungen an. Sie alle können aber bei unserer Beurtheilung der durch Infiltration hervorzurufenden Anästhesie nicht mit verwerthet werden; denn Grützner<sup>4)</sup> betont ausdrücklich, dass Kalisalze allerdings intensive Nervengifte seien, aber völlig unschuldig und in ihren Wirkungen von den ihnen chemisch nahe stehenden Natronsalzen kaum verschieden, wenn sie auf die Zungenschleimhaut wirken. Auch eine Mit-

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv f. Physiologie 58. S. 84, 85. 1894.

<sup>2)</sup> Sitz.-Ber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Nov. 1861.

<sup>3)</sup> Gaz. hebdomadaire. 2. Sér. IX. 1872.

<sup>4)</sup> Pflüger's Archiv f. Physiologie 58. S. 102. 1894.

theilung Rizzolis<sup>1)</sup>, der unmittelbar nach Ausschneidung eines Nagels Bromkali local anwendet, und dadurch geringere und schneller vorübergehende erträgliche Schmerzen erzielt, zeigt nur, dass es bei den schon bestehenden grossen Schmerzen lindernd wirke, wo die begleitenden Reizerscheinungen als kleinere Leiden mit in den Kauf genommen werden.

Unbrauchbar für uns sind natürlich auch die zahlreichen Angaben, die nach interner Darreichung eine allgemeine Herabsetzung der Sensibilität bemerken.

Bromkali hat also nach alledem als intensives Nervengift einen nervenirritirenden Einfluss, erfüllt aber nicht einmal theilweise die Anforderungen, die an ein Localanästheticum für chirurgische Zwecke gestellt werden müssen.

Weiterhin war es das **Methylviolett** in 1procentiger Lösung, das Schleich unter die Zahl der reinen Anästhetica eingereiht hatte. Wir kommen zu folgenden Ergebnissen:

(Siehe Tabelle Seite 487).

Ueber das von Stilling<sup>2)</sup> in die Praxis eingeführte Pyoctanin (Methylviolett) existiren einander völlig widersprechende Urtheile über seine bakterientödtende, antiseptische und seine heilende Wirkung. Dass Anilinfarbstoffe, bezw. Methylenblau, eine ausserordentliche Verwandtschaft zum Nervensystem, vor Allem zu den Axencylindern der sensibeln und sensorischen Nerven haben, wurde von Ehrlich<sup>3)</sup> festgestellt, vorerst vor Allem in Bezug auf die tinctoriellen Eigenschaften des Methylenblauen gegenüber der lebenden Nervensubstanz. Bald darauf prüft er, hierauf fussend, zusammen mit Leppmann<sup>4)</sup> auch die anästhesirende Wirkung und findet, dass subcutane Injectionen 2procentiger Lösungen schmerzlos und bis auf eine teigig weiche Geschwulst, die zuweilen einige Tage bestehen blieb, auch reactionslos seien; bei allerhand schmerzhaften Localaffectionen wirke das Mittel schmerzstillend; die

<sup>1)</sup> Della onichia ulcerosa lurida e della maligna. Bologna 1875.

<sup>2)</sup> Stilling, Anilinfarbst. als Antisept. u. ihre Anwendung f. d. Praxis. Strassburg. 1890.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr. XII. 4. 1886.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr. XVI. S. 493. 1890.

<b>Methyl- violett</b>	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
31. 1 pCt.	Schmerzhafte Injection	Empfindlichkeit bleibt zunächst in- tact; dann all- mählich starke Herabsetzung bis zur vollen Anästhesie	Die Quaddel wird, wie wiederholte Versuche zeigen, stets bald necrotisch
32. 0,1 pCt. in physiolog. Kochsalz- lösung	Injection mittel- schmerzhaft	Folgt nur eine ganz geringe Herab- setzung der Empfindlichkeit	

<b>Methylen- blau</b>	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
33. 2 pCt.	Rechtschmerzhafte Injection	Volle Anästhesie, lang andauernd. Noch nach mehreren Tagen ist nur ein unbestimmt taubes Gefühl vorhanden	Vergrößerung der Quaddel, ohne dass die Anästhesie mit fortschreitet. Die Quaddel fühlt sich nach einiger Zeit eigenthümlich teigig weich an
34. 2 pCt. in physiolog. Kochsalz- lösung	Schmerzhafte Injection	Starke Sensibilitäts- herabsetzung	Quaddel wie 33

Wirkung beginne ausnahmslos erst einige Stunden nach der Einverleibung. Aus alledem geht hervor, dass ein Einfluss auf den Nerven und seine Functionen der Substanz zweifellos zukommt; es ruft aber, wie unsere Versuche zeigen, das Methylenblau in dieser empfohlenen Concentration starke gleichzeitige Irritationserscheinungen hervor.

Auch das Methylviolett, welches wir hier endermatisch

prüfen, ist von localanästhesirender Wirkung; aber es kann nur zu den Anästhetica dolorosa gezählt werden, und ist weit davon entfernt, in 1procentiger Lösung ein „reines Anästheticum“, was Schleich von ihm behauptet, darzustellen.

Uebrigens liegt der Gedanke sehr nahe, die eintretende Anästhesie auf Rechnung einer direkten Zerstörung der Nervensubstanz zu setzen; denn trotz aller Cautelen wurde bei wiederholten Versuchen die Quaddel stets nekrotisch. Nun, derartiger Stoffe, die nach vorhergegangener starker Reizung zerstörend auf das Gewebe einwirken, giebt es ja eine Unmenge, und es würde wohl zum Mindesten absurd sein, sie als reine Anästhetica zu bezeichnen.

Eine Anzahl von Beobachtungen unterstützen vollauf unsere Versuche. So theilt Braunschweig<sup>1)</sup> mit, dass Pyoctanin in Lösung von 1—5 : 5000 nach der Anwendung am Auge mehr oder minder starke Schmerzempfindung hervorgerufen habe mit Röthung und Schwellung der Bindehaut, einige Male unter dem Bilde einer pseudocroupösen Schleimhauterkrankung. Ebenso beobachtet Gräfe<sup>2)</sup> nach Anwendung des Pyoctanin häufig locale Beschwerden bis zu heftigen Schmerzen ansteigend, einige Male verbunden mit schweren localen Störungen, so dass er es verwirft. H. J. Boldt<sup>3)</sup> theilt mit, dass bei Injection von wässriger Lösung von 1 : 100 in inoperable Gebärmutterkrebse nach der Einspritzung gewöhnlich heftige Schmerzen bis zu  $\frac{1}{2}$  Stunde lang aufgetreten seien.

Die Thatsache, dass die Quaddel stets gangränös wurde, stimmt vollkommen mit den Beobachtungen überein, welche bei der Injection von Pyoctanin-Lösungen in bösartige Geschwüre gemacht wurden. Die Wirkung ist auch da eine Nekrose.

Auch das **Coffein** in 2procentiger Lösung zählt Schleich zu den reinen Anaesthetica (s. o.); ob das reine Coffein oder ein Salz desselben gemeint ist, ist nicht ersichtlich. Es folgen unsere Versuche:

<sup>1)</sup> Fortschr. der Medicin. VIII. S. 11. 1890.

<sup>2)</sup> Fortschr. der Medicin. VIII. S. 405. 1890.

<sup>3)</sup> Mercks Bulletin. Jan. 1892. Sond.-Abdr.

<b>Coffeinum</b>	<b>Erscheinungen bei der Injection</b>	<b>Veränderungen der Sensibilität</b>	<b>Bemerkungen</b>
35. 2 pCt. pur.	Lebhaft schmerzende In- jection	Bald darauf fast volle Anästhesie, nur kurz dauernd	Nur unter gleich- zeitiger Erwärmung löslich
36. 4 pCt. hydrobrom.	Mittelstarker Schmerz	Nach 1—2 Minuten volle Anästhesie	Beim Erkalten scheidet sich ein Theil aus
37. 3 pCt. hydrobrom.	Starker Schmerz	Anästhesie	
38. 2 pCt. hydrobrom.	Sehr heftiger Schmerz	Anästhesie	
39. 1 pCt. hydrobrom.	Sehr heftiger Schmerz	Anästhesie	

<b>In physiol. Na Cl</b>	<b>Erscheinungen bei der Injection</b>	<b>Veränderungen der Sensibilität</b>	<b>Bemerkungen</b>
40. 4 pCt. hydrobrom.	Geringer Schmerz	Nach 1—2 Minuten volle Anästhesie	Beim Erkalten scheidet sich ein Theil aus
41. 3 pCt. hydrobrom.	Sehr geringes Schmerzgefühl	Starke Herab- setzung des Gefühls	
42. 2 pCt. hydrobrom.	Sehr geringes Schmerzgefühl	Herabsetzung des Gefühls	
43. 1 pCt. hydrobrom.	Kein Injections- schmerz	Keine Veränderung der Sensibilität	



Eine 2 procentige Lösung von Coffeinum hydrobromicum ist also bei der Injection schmerzhaft und macht kurzdauernde Anästhesie, im wesentlichen eine Wirkung der Quellung; denn bei Zusatz von 0,6 pCt. Kochsalz besteht kaum ein Injectionsschmerz, und die Lösung bewirkt nunmehr lediglich eine sehr kurzdauernde Herabsetzung des Gefühls. Die specifisch lähmende Wirkung des Coffeinum hydrobromicum ist also in dieser Concentration eine äusserst geringe. Ganz ebenso verhält sich eine übrigens nur erwärmt herzustellende Lösung des Coff. pur. und eine solche des Coff. citric.

Wenn daher Schleich eine 2 procentige Coffeinelösung, wie schon bemerkt, ein reines Anæstheticum nennt (diese Angabe findet sich auch schon 1891 in der Deutschen med. Wochenschrift S. 1292), so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, dass eine thatsächlich genaue Prüfung dieser Stoffe von Seiten Schleich's gar nicht stattgefunden habe.

Schon Pletzer<sup>1)</sup> beobachtete bei hypodermatischer Anwendung des Coffeins, allerdings in angesäuerter Lösung, starke Schmerzen unter der Haut, so dass er es mehr zum innerlichen Gebrauch empfiehlt; und dieselbe Erfahrung neben dem Uebelstand der schweren Löslichkeit bewogen Tanret<sup>2)</sup>, Doppelsalze (zimmtsaures, benzoësaures und salicylsaures Coffeinnatron) herzustellen, die sich weit leichter zu subcutanen Injectionen eignen sollten. Von ihnen berichtet übrigens Dujardin-Beaumetz<sup>3)</sup>, dass er sie ohne nachtheilige Reizwirkungen angewandt habe.

Coffeinum purum und seine Salze können nur zur grossen Zahl der Anaesthetica dolorosa gerechnet werden, wobei sie noch den Nachtheil sehr geringer Anästhesirkraft besitzen.

Seite 149 seiner oben citirten Schrift sagt Schleich weiter: „Auch Karbollösungen bewirken von 0,2 bis 1 pCt.

<sup>1)</sup> Hannövr. Ztschr. I. 3. S. 258. 1864.

<sup>2)</sup> Bull. et mém. de la Soc. de Thér. XIII. 24. p. 253. 1882

<sup>3)</sup> Bull. et mém. de la Soc. de Thér. XV. 1884.

eine ganz reine Anästhesie innerhalb der Quaddeln, 2—<sup>5</sup> procentige Lösungen dagegen rufen bei der Injection Brennen hervor.“ Wir erhielten bei unseren Prüfungen der **Karbol-säure** folgende Resultate:

Acid. carbolic.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
44. 5 pCt.	Aeusserst schmerz- hafte Injection	Volle Anästhesie.	Stundenlang an- haltender Nach- schmerz. Im Cen- trum der Quaddel bildet sich eine scharf umschriebene weisse Stelle. Die Quaddel vergrössert sich, doch bleibt die Anästhesie auf ihre ursprünglichen Grenzen beschränkt
45. 2 pCt.	Lebhaft schmerzende In- jection	Volle Anästhesie	Vergrösserung der Quaddel wie oben
46. 1 pCt.	Lebhaft schmerzende In- jection	Volle Anästhesie	
47. 0,5 pCt.	Leicht schmerzende Injection	Volle Anästhesie; nach etwa 10 Min. tritt wieder Em- pfindlichkeit ein	
48. 0,4 pCt.	Ganz leichter In- jectionsschmerz	Allmählich volle Anästhesie	
49. 0,3 pCt.	Ziemlich schmerz- hafte Injection	Volle Anästhesie	
50. 0,2 pCt.	Injection sehr schmerzhaft	Allmählich tritt volle Anästhesie ein	

In physiol. NaCl.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
51. 0,5 pCt.	Wie 47. Die Empfindlichkeit tritt rascher wieder ein		
52. 0,4 pCt.	Schmerzlose Injection. Nur ganz leichtes Spannungs- gefühl	Volle Anästhesie, die äusserst rasch wieder ver- schwindet	
53. 0,3 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Sofortige volle An- ästhesie, die un- mittelbar darauf wieder Empfind- lichkeit Platz macht	
54. 0,2 pCt.	Injection ohne jede Empfindung	Unmittelbar darauf starke Herab- setzung der Em- pfindlichkeit	

Es wurde zu den Versuchen Acid. carbolic. puriss. in Krystallen benutzt, so dass die Lösungen gewichtsprocentige Concentrationen darstellen. Doch ist damit zu rechnen, dass auch diese Krystalle nicht völlig wasserfrei sind, die hergestellten Concentrationen also, wenn auch engbegrenzte, Annäherungswerthe sind. Versuche mit den käuflichen Lösungen und Mischungen ergaben stets wechselnde Resultate.

In wässrigen Lösungen bewirkt die Carbolsäure in allen Concentrationen volle Anästhesie; der Injectionsschmerz, in hoch concentrirten Lösungen ein ausserordentlich heftiger, ist bei etwa 0,4 pCt. nur ganz unbedeutend. In physiologischer Kochsalzflüssigkeit fehlt er bei dieser (und niedrigerer) Concentration ganz, die folgende Anästhesie ist vollkommen, aber von nur ganz kurzer Dauer.

Ihre rein specifische Wirkung auf die sensibeln Elemente würde also in niedrigen Concentrationen in Hervorrufung von Anästhesie ohne gleichzeitige Reizerscheinungen bestehen.

Der praktischen Verwerthung steht aber die nur ganz kurze Dauer der Anästhesie entgegen. Die Schleich'schen Angaben sind viel zu weit gefasst. Sowohl 0,2 als auch 1proc. Lösungen sind auch äusserst schmerzhaft bei der Injection. Als ein reines Anästheticum kann man sicher nur eine einzige Lösung, die bei dem von uns verwandten Präparate etwa bei 0,4 pCt. liegt, bezeichnen. In allen anderen Lösungen treten sofort, da die specifische Anästhesirungspotenz der Carbolsäure nur eine geringe ist, Infiltrationserscheinungen auf.

Dass der Carbolsäure anästhesirende Eigenschaften innewohnen, wurde schon längst beobachtet. So empfiehlt bereits Pirrie<sup>1)</sup> bei ausgedehnter Verbrennung Carbolsäure-Compressen (Carbolsäure 1, Oel 6), wodurch nach 10 Minuten volle Schmerzlosigkeit eintrete. Van der Weyde<sup>2)</sup> bemerkt, dass man in America schon lange Carbolsäure zur Beseitigung von Zahnschmerzen in hohlen Zähnen verwendet, und Alex. E. Mc. Rae<sup>3)</sup> theilt mit, dass heftig schmerzende Bienenstiche durch hypodermatische Injection von Carbolsäure (1:100) sofort schmerzlos würden. Für chirurgische Zwecke wandte sie zuesst Andrew H. Smith<sup>4)</sup> an, nachdem schon J. H. Bill<sup>5)</sup> Erfahrungen über ihre local anästhesirenden Eigenschaften veröffentlicht hatte. Smith bepinselte die Haut des Vorderarms mit 85procentiger Carbolsäurelösung; es entstand ein etwa 1 Minute anhaltendes Brennen, und dann konnte man durch die ganze Dicke der Haut ohne jede Empfindung einen Schnitt führen. Auch bei Eröffnung oberflächlicher Panaritien wandte er sie als locales Anästheticum mit Erfolg an. Die Beobachtung unzweifelhaft localanästhesirender Wirkung in 1–3procentiger, subcutan injicirter Lösung, deutlicher als bei Morphiumeinspritzungen, theilt auch der Bericht der k. k. Krankenanstalt Rudolph-Stiftung in Wien (1875) 1876, S. 293–296 mit, und Caspari<sup>6)</sup> wendet 2procentige

<sup>1)</sup> Lancet II. 19. Nov. 1867.

<sup>2)</sup> Philad. med. and surg. Reporter XIX. 7, p. 122. Aug. 1868.

<sup>3)</sup> Brit. med. Journ. April 13. 1871.

<sup>4)</sup> The medical Record, New York 1872. VII. 231.

<sup>5)</sup> The American Journ. of the med. Sciences. Philad. 1870. 60, 573.

<sup>6)</sup> Ztschr. f. klin. Medicin V. 4; S. 537. 1883.

Carbolsäure in subcutanen Injectionen mit sehr gutem Erfolge an. Endlich sei noch erwähnt, dass in neuester Zeit Walser<sup>1)</sup> sehr energische locale Anästhesie durch Spray mit 3procentiger Carbollösung erhält, und ebenso empfiehlt Richardson<sup>2)</sup> als örtliches Anästheticum Aether sulf. 75,0, Acid. carbol. 0,3 in Sprayform, wodurch eine weit intensivere Wirkung eintrete, als bei reinem Schwefeläther. Ueber den auftretenden Injectionsschmerz berichtet Schulz<sup>3)</sup>, bei subcutaner Anwendung 2procentiger Lösung beginne im Moment des Zudrückens des Stempels ganz circumscrip't an der Injectionsstelle ein intensiver Schmerz wie von einer glühenden Nadel, der zunähme und gleich nach der Injection seinen Höhepunkt erreiche.

Für die Infiltrationsanästhesie ist nach all' dem Angeführten in Verbindung mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen die Carbolsäure nicht verwendbar. Uebrigens würden auch in anderer Beziehung der practischen Anwendung schwerwiegende Bedenken gegenüberstehen, ich meine die Gefahren der Carbolgangrän. Unter den zahlreichen Veröffentlichungen über dieselbe hebe ich die von Frankenger<sup>4)</sup> hervor, der nachweist, dass noch bei 2procentiger Lösung selbst bei völlig unversehrter Haut eine durch Stase und Gefässthrombose entstehende Gangrän auftreten könne, hervorgerufen durch die direct zerstörende Einwirkung der Carbolsäure auf die weissen und rothen Blutkörperchen. Zieht man in Betracht, dass bei grösseren Operationen Gewebe und Infiltrationsflüssigkeit stundenlang in innigstem Contact miteinander stehen, so ist einleuchtend, dass man, zumal es sich oft um krankhaft veränderte Gewebe handelt, stets mit dem Zustandekommen einer Gangrän rechnen muss.

Diese etwas eingehenderen Voruntersuchungen, zumal über die von Schleich gebrachten Angaben, die die völlige Haltlosigkeit letzterer beweisen, waren nöthig, um auch bei der folgenden Prüfung des Cocains auf seine Ansichten über

<sup>1)</sup> Mittheil. d. Vereins d. Aerzte in Steiermark Nr. 4. 1896.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr. XVII. S. 1161. 1891.

<sup>3)</sup> Allgem. medicin. Centralzeitung, Bd. 44. S. 749, 761. 1875.

<sup>4)</sup> Frankenger, Ueber Carbolgangrän. Erlangen Diss. 1891.

dasselbe, im Speciellen auf seine Anästhesirungsflüssigkeiten, näher eingehen zu können.

Bei den Versuchen über die Wirksamkeit des **Cocains** erhielten wir folgende Resultate:

Cocain. mur.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
55. 20 pCt.	Injection ziemlich schmerzhaft	Sofortige volle Anästhesie mit sehr breiter hemianästhetischer Zone (Näher. Nr. 57)	Nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunde ist das Gefühl noch stark herabgesetzt, taub <sup>1)</sup>
56. 10 pCt.	Injection leicht schmerzhaft	Sofortige Anästhesie mit schneller Bildung einer breiten anästhetischen Zone um die Quaddel	
57. 5 pCt.	Im Moment des Zudrückens des Spritzenstempels entsteht ein leichter Schmerz, der aber sofort, durch die Cocainwirkung übercompensirt, wieder verschwindet <sup>2)</sup>	Es besteht volle Anästhesie auf der Quaddel; nach etwa 1 Minute geht die Empfindungslosigkeit auch allmählich auf die Umgebung über, doch nicht regelmässig concentrisch um die Quaddel, sondern nach der einen Seite sich mehr, nach der anderen sich weniger ausbreitend. Die Anästhesie dieses Hofes um die Quaddel ist aber nicht so vollkommen, wie die auf der Quaddel selbst; es geht diese Zone nach aussen, allmählich sich abstufend, bis zur normalen Empfindung über. Nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde ist nur noch die Quaddel anästhetisch, dann tritt auch auf dieser, allmählich vom Rande her beginnend, wieder leichtes Gefühl ein, das sich etwa $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Injection fast zur Hyperästhesie steigert	

<sup>1)</sup> Fillion (De la cocaine dans les intervent. chirurg. Thèse. Par. 1895) theilt mit, dass erst nach Ablauf von 12, ja 24 Stunden die Wirkungen intradermaler Cocain-Injectionen gänzlich verschwinden.

<sup>2)</sup> Vollert (Münchener med. Wochenschr. 43, 22; S. 516. 1896) hebt hervor, dass auch die Einträufelung 5procentiger Lösungen ins Auge zuweilen ein Brennen hervorrufe, das übrigens meist sehr gering sei oder überhaupt nicht empfunden werde.

Cocain. mur.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
58. 4 pCt.	wie 57	Quaddel sofort anästhetisch; nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunde Empfindung wieder fast normal	Ebenfalls hemi- anästhetische Zone, die nach etwa 20 Minuten ver- schwunden ist
59. 3 pCt.	desgl.	Sofort. Anästhesie; etwa 20 Min. nach der Injection ist nur noch der centrale Theil der Quaddel ziemlich empfindungslos	Hemianästhetische Zone, die nach etwa $\frac{1}{4}$ Stunde wieder völlig verschwunden ist
60. 2 pCt.	Kein Injections- schmerz	Sofortige Anästhesie; nach etwa 25 Min. wieder ziemlich nor- males Gefühl	Kleine hemi- anästhetische Zone, die nach etwa 10 Min. wieder ver- schwunden ist
61. 1 pCt.	Schmerzlose In- jection	Sofortige Anästhesie; nach etwa 20 Min. Wiederkehr des Ge- fühls. 10 Min. darauf wieder volle Em- pfindlichkeit	Sehr schmale hemi- anästhetische Zone, die nach wenigen Minuten ver- schwindet
62. 0,5 pCt.	Unempfindliche In- jection	Sofortige volle An- ästhesie; sie ist etwa 25 Min. nach der Injection ver- schwunden	Nur Andeutung einer leicht hemi- anästhetischen Zone
63. 0,2 pCt.	Unempfindliche In- jection	Sofortige Anästhesie; nach etwa 15 Min. ist das Gefühl schwach wiedergekehrt, nach 25 Min. nur noch die centralen Partien leicht an- ästhetisch	Keine hemi- anästhetische Zone
64. 0,1 pCt.	Unempfindliche In- jection	Sofortige Anästhesie; nach 15—20 Min. wieder deutliche Schmerzempfindung	

Cocain mur.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
65. 0,05 pCt.	Injection mit deutlichem Gefühl der Spannung	Völlige Anästhesie; nach etwa 15 Min. wieder deutliche Empfindung	
66. 0,02 pCt.	Die Injection erzeugt lebhaften Schmerz, aber nicht so heftig als der des Wassers, etwa $\frac{1}{2}$ Min. anhaltend	Dann volle Anästhesie; nach 10 Min. wieder fast normales Gefühl	

In physiol. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
67. 1 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige Anästhesie	Hemianästhetische Zone
68. 0,5 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige Anästhesie	
69. 0,1 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige Anästhesie; nach $\frac{1}{4}$ Std. wieder verschwunden	
70. 0,05 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige Anästhesie; nach $\frac{1}{4}$ Std. wieder verschwunden	
71. 0,04 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige, fast vollkommene Anästhesie	
72. 0,02 pCt.	Schmerzlose Injection	Ganz kurze Anästhesie	
73. 0,01 pCt.	Schmerzlose Injection	Leichte, aber deutliche Herabsetzung der Empfindung	
74. 0,005 pCt.	Schmerzlose Injection	Noch deutlich wahrnehmbare Herabsetzung der Sensibilität	



In 0,2 pCt. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
75. 0,1 pCt.	Kein Injections- schmerz	Völlige Anästhesie	
76. 0,04 pCt.	Leicht, aber deutlich spannendes Gefühl	Völlige Anästhesie	
77. 0,02 pCt.	Ziemlich schmerz- hafte Injection	Kurze Anästhesie	
78. 0,01 pCt.	Lebhaft schmerz- zende Injection	Kurze Anästhesie	

Ich muss nun zunächst vorausschicken, dass weitere erst nach Abschluss meiner Arbeit beendigte und an anderer Stelle veröffentlichte Untersuchungen des Herrn Dr. Braun<sup>1)</sup> ergeben haben, dass die osmotische Spannung von Cocainlösungen, wie überhaupt der Lösungen aller Alkaloide, eine sehr geringe ist, so dass erst eine 3,7 proc. Cocainlösung isotonisch einer 0,6 proc. Kochsalzlösung ist. Etwa von dieser Concentration an abwärts haben wir die physiologischen Symptome der Quellung zu erwarten, wenn wir die rein wässerigen Lösungen auf die Gewebe wirken lassen. Eine 1 proc. Cocainlösung ist isotonisch einer etwa 0,15 proc. Kochsalzlösung, und eine 0,1 proc. unterscheidet sich in ihrer quellenden Potenz nicht mehr merklich von reinem Wasser. Die Anästhesie, welche derartige niedrig concentrirte wässerige Cocainlösungen hervorrufen, setzt sich also zusammen aus der Quellungs- und der Cocain-Anästhesie. Ist doch das Lösungsmittel für sich allein im Stande, eine etwa 15 Min. dauernde Anästhesie zu erzeugen. Auch beobachten wir an den mit diesen Lösungen gebildeten Quaddeln die schädigenden Einflüsse der Quellung, insofern als sie Tage lang bestehende ge-

<sup>1)</sup> Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie 1898.

röthete Infiltrate hinterlassen und nach dem Verschwinden der Cocainwirkung heftig schmerzen. Der Quellungsschmerz wird durch die rasch lähmende Cocainwirkung verdeckt, und zwar noch in Concentrationen von 0,05 pCt. Wenn Schleich (S. 147) angiebt, „dass noch Lösungen von 0,02 pCt. im Stande waren, ohne jeden Injectionsschmerz vollkommene Gefühlslosigkeit genau innerhalb des infiltrirten Gebietes zu erzeugen“, so ist das allerdings, wie er sagt, ein „überraschendes Resultat“; denn diese 0,02 proc. Lösung ist, wie man sich am eigenen Körper sofort überzeugen kann, bei der Quaddelbildung lebhaft schmerzhaft.

Die Prüfung der reinen Cocainwirkung kann natürlich nur geschehen, wenn durch einen 0,6 proc. Kochsalzzusatz zu den Lösungen diese zu isotonischen werden. Unsere Versuche ergeben (Nr. 67—74), dass die untere Grenze der nachweislich lähmenden Cocainwirkung enorm tief, bei 0,005 Procent (1 : 20 000) liegt, und ferner, dass die Lösungen von 0,05—0,1 pCt. in physiologischer Kochsalzflüssigkeit eine Anästhesie ebenso vollkommen und andauernd wie die gleichprocentigen wässerigen Lösungen bewirken. Aber es resultirt der grosse Unterschied gegenüber den letzteren, dass diese isotonischen Lösungen die Gewebe nicht schädigen: die Quaddeln verschwinden, ohne ein Infiltrat zu hinterlassen und ohne nachträglich zu schmerzen.

Wird die quellende Potenz der Lösungen halb aufgehoben durch einen 0,2 proc. Kochsalzzusatz, so nähern sich die physiologischen Wirkungen denjenigen der reinen Cocainwirkung (in physiologischer Kochsalzflüssigkeit), und nur bei einer Cocainmenge von 0,01 pCt. combinirt sich die Wirkung des Cocains und der 0,2 proc. Kochsalzlösung derart, dass eine wenige Minuten anhaltende Anästhesie entsteht (78), während die entsprechende isotonische Cocainlösung und die 0,2 proc. Kochsalzlösung allein jede für sich nur eine Herabsetzung der Sensibilität zu erzeugen vermögen.

Die Verdeckung des Quellungsschmerzes der 0,2 proc. Kochsalzlösung beobachten wir aber ebenfalls nur bis zu 0,05 pCt. Cocain herab; die Lösung von 0,02 pCt. oder gar 0,01 pCt. Cocain in 0,2 proc. Kochsalzflüssigkeit bewirkt, ent-

gegen den Angaben Schleich's (S. 148), wie zu erwarten war, heftigen Schmerz.

Concentrirte Cocainlösungen von etwa 3 pCt. aufwärts sind bei der Injection, was auch Schleich (S. 144) angiebt, von Irritations-Erscheinungen begleitet; die Quaddelbildung ist mehr oder minder schmerzhaft.

Von den nebenbei auftretenden Erscheinungen sei erwähnt, dass in allen stärkeren Concentrationen in Folge der Diffusion geringer Cocainmengen in die Nachbarschaft die Anästhesie über den Bereich der Quaddel hinausgeht. Während bei den stärksten Lösungen die anästhetische Zone um die Quaddel eine sehr breite ist, nimmt ihre räumliche Ausdehnung mit Schwächerwerden der Concentration allmählich ab, sie ist aber noch bei einer  $\frac{1}{2}$  proc. Lösung angedeutet. Die Anästhesie dieser Zone ist aber nicht von derselben Vollkommenheit, wie die der Quaddel, und geht nach der Peripherie zu allmählich zur normalen Sensibilität über. Schon Wölfler<sup>1)</sup> unterscheidet auch bei subcutaner Injection eine Zone anästhetischer und eine hemianästhetischer Wirkung, und kommt zu dem Schluss, dass das Cocain nicht bloss an der Injectionsstelle wirke, sondern dass sich der betäubende Einfluss auch gegen die Peripherie hin ausbreite.

Zur Infiltrationsanästhesie wird bekanntlich von Schleich das Cocain nicht in reiner Lösung, sondern in Verbindung mit anderen Substanzen angewandt, nemlich mit einem Morphinum- und einem Kochsalzzusatz. Auf letzteren komme ich weiter unten noch einmal zurück. Vom **Morphium** behauptet Schleich (S. 149): „Dasselbe bildet bei einer Concentration von 0,1 pCt. ein ausgezeichnetes, nicht parästhesirendes, reines Anaestheticum, entgegen allen Angaben in den Lehrbüchern, wonach Morphinum keinerlei localanästhesirende Potenz haben soll, ein Satz, der sicherlich bei schon früher vorgenommener endermatischer Prüfung unmöglich gewesen wäre. Bei einer Concentration von 1 auf 1000 Wasser-, bezw. 0,2 pCt. Kochsalzlösung ist Morphinum ein sehr brauchbares Anästheticum. Darunter geht seiner

<sup>1)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1885. 50.

Anästhesirkraft eine für die Nerven irritirende Wirkung voraus, darüber, in stärkeren Concentrationen von 3—4 pCt., erfolgt Brennen und dann erst Anästhesie.

Dem gegenüber stellen unsere Versuche Folgendes fest:

<b>Morphin. mur.</b>	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
79. 4 pCt.	Injection fast schmerzlos; un- mittelbar darauf lange anhaltende lebhaft Par- ästhesien (Jucken)	Dann volle An- ästhesie, nur auf das ursprüngliche Infiltrationsgebiet beschränkt, nicht auf das Ver- größerungsgebiet der Quaddel mit übergehend	Schnelles Grösser- werden der Quaddel, die sehr umfang- reich wird; dabei perlschnurartiges Hervortreten der umliegenden cutanen Lymph- gefässe; breites Erythem um die Quaddel; lebhaftes Hitzegefühl und stark erhöhte locale Temperatur auf derselben
80. 3 pCt.	Injection leicht, aber deutlich schmerzhaft; fol- gende Parästhesien	Dann tritt allmählich Anästhesie ein	Quaddel wie 79
81. 2 pCt.	Injection ziemlich schmerzhaft; leb- hafter Nachschmerz	Dann volle An- ästhesie, die aber nur kurze Zeit anhält,	Quaddel wie 79
82. 1 pCt.	Aeusserst schmerz- hafte Injection; dann Parästhesien	Dann völlige An- ästhesie	Quaddel etwa den vorigen Versuchen entsprechend
83. 0,1 pCt.	Ausserordentlich schmerzhaft In- jection; sehr heftiger, etwa 1 Min. an- dauernder Nach- schmerz	Dann Anästhesie, die aber nicht lange anhält	

In physiol. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
84. 2 pCt.	Injection etwas weniger schmerzhaft als bei der wässrigen 2 procent. Lösung; dann Parästhesien	Starke Herabsetzung der Empfindlichkeit. fast volle Anästhesie	Die Quaddeln zeigen den obigen Verhältnissen entsprechende Erscheinungen
85. 1 pCt.	Fast schmerzlose Injection, von Parästhesien gefolgt	Deutliche Herabsetzung der Empfindlichkeit, aber viel geringer als ohne gleichzeitigen Na Cl-Zusatz (Nr. 82)	
86. 0,1 pCt.	Schmerzlose Injection; kurz darauf Parästhesien	Die Sensibilität bleibt völlig intakt	

Morphium hydrochloricum erzeugt also in allen wässrigen Lösungen Anästhesie. Dieselbe ist jedoch, wie aus den Versuchen in physiologischer Kochsalzlösung hervorgeht, nur in höheren Concentrationen und nur zum Theil auf Rechnung des Morphiums zu setzen, im Uebrigen reine Wasserwirkung. Dem entspricht auch der äusserst heftige Injectionsschmerz, der erst in höheren Concentrationen, wo die deutlich anästhesirende reine Morphinwirkung eintritt, genau entsprechend dieser abnimmt. In allen Lösungen schliessen sich an die Injection mehr oder minder heftige Parästhesien an. Eine 0,1 proc. Concentration (Nr. 83 und 86) ist überhaupt ohne jede specifische anästhesirende Potenz und zeigt in wässriger Lösung demnach einfach das Verhalten der Aqua destillata: heftiger Injectionsschmerz, Anästhesie. Je stärker die Concentration gewählt wird, umsomehr tritt die specifische Morphinwirkung auf die Nerven hervor: Die Injection wird schmerzloser, die Anästhesie vollkommener.

Die localen Nebenerscheinungen sind ausserordentlich prägnante: Rasche Vergrösserung der Quaddel ohne gleichzeitiges Mitübergreifen der Anästhesie; Lymphgefässinfiltration

in weitem Umkreise; stark erhöhte locale Eigentemperatur; Parästhesien. Die letzteren sind auch in den allerniedrigsten Concentrationen, in denen nur noch eine Spur von Morphinum enthalten ist, vorhanden. So treten sie noch ganz deutlich bei einer Lösung von 1 : 100 000 auf; ja es bedarf nach Morphinumversuchen langandauernder energischer Reinigung der Spritze, um bei nachfolgenden Untersuchungen diese Erscheinung zu beseitigen. So waren die ganzen ersten Serien der Eucain-Versuche ohne Ausnahme von Parästhesien in jeder einzelnen Quaddel begleitet, und erst nach längerer Zeit und wiederholter Prüfung wurde als Ursache festgestellt, dass ihnen Morphinumuntersuchungen vorausgegangen waren.

Die Schleich'schen Angaben über das Morphinum sind nach all' dem Angeführten überhaupt nicht discutirbar; seine Angaben stellen die thatsächlichen Verhältnisse direkt auf den Kopf.

Ich lasse auch hier die in der Literatur vorhandenen Angaben über localanästhesirende Wirkung des Morphins folgen, da sie ein beredtes Commentar dazu liefern, dass bei irrationeller Wahl des Prüfungsobjectes auch mit aller Sorgfalt ausgeführte Untersuchungen zu völlig entgegengesetzten Resultaten führen können. Türk<sup>1)</sup> theilt mit, er wende 3—5 proc. Lösungen von Morph. acet. zur Anästhesirung der Kehlkopfschleimhaut an. Die Lösung müsse mehrere Male aufgetragen werden, um intensive Anästhesie zu erzeugen, die etwa 2 Stunden nach der letzten Benetzung sich einstelle. Dabei träten aber immer allgemeine Intoxications-Erscheinungen auf. Er braucht stets 5—10 Gran (0,3—0,6 g) Morphinum. Nun, ein Zweifel kann wohl überhaupt nicht bestehen, dass hier die eintretende locale Anästhesie eine Theilerscheinung der Allgemeinwirkung ist, ebensowenig wie bei der Beobachtung v. Jarotzky's und Zuelzer's<sup>2)</sup>, dass bei Ausschneidung eines Nagels die Auslösung unter geringen Schmerzen vor sich gehe, wenn  $\frac{1}{4}$  Stunde vor Beginn der Operation  $\frac{1}{2}$  Gran Morphinum in die betreffende erste Phalanx injicirt wurde, zumal da sie mittheilen, dass allgemeine Nar-

<sup>1)</sup> Klinik d. Krankh. d. Kehlkopfes u. der Luftröhre. Wien 1866.

<sup>2)</sup> Wiener Med. Halle II. S. 43. 1861.

kose in geringem Grade eingetreten sei. Tobold<sup>1)</sup> hat übrigens bei Anwendung der ebenfalls von Türck zur Kehlkopfanästhesie vorgeschlagenen Chloroform-Morphiummischung nie Erfolg gesehen, und Bernaczik<sup>2)</sup> beobachtet bei Gebrauch derselben unerwünschte Reizerscheinungen. Von localen Irritationswirkungen berichtet auch Kormann<sup>3)</sup>, der bei Injection von Morph sulf. im Verhältniss von 3 Gran auf 1 Drachme Wasser (5 pCt) an der Injectionsstelle ausser dem kurzen Schmerz des Nadelstichs ein Brennen unter der Haut an der Injectionsstelle eintreten sieht. Dem gegenüber steht die Mittheilung Reissner's<sup>4)</sup>, die locale Reizung nach subcutanen Morphiuminjectionen sei sehr gering, und die Hansen's<sup>5)</sup>, der bei dem Versuch, dem Sublimat Morph. sulf. zuzusetzen, um die subcutanen Quecksilberinjectionen weniger schmerzhaft zu machen, nach misslungenen Experimenten mit Morph. acet. eine Linderung der Schmerzen an der Einstichstelle erzielt.

Von besonderem Werthe können all' diese fragmentarischen Mittheilungen nicht sein. Eingehendere Untersuchungen stammen von Eulenburg<sup>6)</sup>, Jolly<sup>7)</sup> und besonders von Rumpf<sup>8)</sup> in Bonn. Sie stehen sich diametral gegenüber.

Eulenburg stellt nach seinen Versuchen die Behauptung auf, nach subcutaner Anwendung des Morphiums sei die Tastempfindung an der Injectionsstelle bedeutend herabgesetzt zu einer Zeit, wo die entsprechende symmetrische Hautstelle der andern Körperhälfte gar keine oder doch nur eine relativ geringe Veränderung ihres Tastsinnes erlitten habe, und kommt danach zu dem Schluss, damit sei der Beweis geliefert, dass das Morphinum local auf sensible Nerven, und zwar sowohl auf die Fasern des Stammes, als auf die sensibeln Nerven-

<sup>1)</sup> Schmidt's Jahrb. 151, S. 203. 1871.

<sup>2)</sup> Wiener med. Presse VIII, S. 27. 28. 1867.

<sup>3)</sup> Mon.-Schr. f. Geburtsh. XXXII, 2; S. 114. 1868.

<sup>4)</sup> Allg. Ztschr. f. Psychiatrie XXIV, 1 u. 2; S. 74. 1867.

<sup>5)</sup> Dorp. med. Ztschr. I, 1; S. 38. 1870.

<sup>6)</sup> Eulenburg, Die hypoderm. Injection d. Arzneimittel. 3. Aufl. S. 75. 1875.

<sup>7)</sup> Archiv f. Psychiatrie VIII, S. 215. 1877.

<sup>8)</sup> Verhdl. d. 2. Congr. f. innere Med. zu Wiesbaden 1883. S. 302.

endigungen der Haut einwirke. Vor ihm hatte bereits Erlenmeyer<sup>1)</sup> mitgetheilt, dass die Sensibilität in der Umgebung der Einstichstelle rasch abnähme, noch bevor die Allgemeinerscheinungen einträten.

Dem gegenüber theilt Jolly mit, dass seine Nachprüfung der Eulenburg'schen Versuche ein völlig negatives Resultat ergeben hätte, und weiterhin stellt Rumpf fest, einmal, dass nach subcutaner Injection von 0,01—0,015 g Morphinum schon nach 6—10 Minuten eine über den ganzen Körper sich erstreckende Herabsetzung des Raumsinnes eintritt, und anderseits, dass bei Prüfung der alten Frage, ob schon an Ort und Stelle eine Wirkung nachweisbar sei, ob also am Injectionsorte die Sensibilität geringere Werthe aufweise, als an entsprechenden Stellen der übrigen Körperoberfläche, seine Messungen im Gegensatz zu den Behauptungen Eulenburg's keine Anhaltspunkte ergeben hätten, dass die Herabsetzung der Sensibilität an der Stelle der subcutanen Einführung auch nur im Mindesten grösser sei, als an der entsprechenden Stelle der anderen Körperhälfte. Ja, es sei vorgekommen, dass unter der Einwirkung der Injection die Sensibilität an der betr. Stelle zunächst gestiegen sei, während sie auf der anderen Seite schon herabgesetzt war. \*Und wenn er künstlich die Haut beider Arme vorher hyperästhetisch gemacht hatte, um möglichst das Bild krankhafter Zustände zu erhalten, ging sogar anfangs die Herabsetzung an der Stelle der Einspritzung, wahrscheinlich in Folge des Stichreizes, langsamer vor sich, als am unverletzten Arm, „ein wohl zweifelloser Beweis, dass von einer peripheren direkten Einwirkung des Morphins nur insofern die Rede sein kann, als durch das Einstechen und die Einführung einer Salzlösung ein leichter Reiz gesetzt wird.“

Dass bei sorgsamer Prüfung so widersprechende Urtheile möglich sind, kann seinen Grund nur in der Unmöglichkeit genauer Beobachtung bei der subcutanen Injectionsmethode haben; denn am Ort der Prüfungsstelle kann nur entweder die Allgemeinwirkung oder, wenn vorhanden, eine regionäre Wirkung zur Geltung kommen; und so ist es nicht zu verwundern, dass diametral sich gegenüberstehende Resultate

<sup>1)</sup> Erlenmeyer, Die subcut. Inj. d. Arzneimittel. 3. Aufl. S. 14. 1866.



erhalten werden konnten. Die einzig mögliche Prüfungsmethode ist eben die endermatische; sie ergab nach unseren Versuchen, dass Morphinum erst in höheren Concentrationen localanästhesirend wirkt, dass aber in allen Concentrationen Reizerscheinungen auftreten<sup>1)</sup>.

Seinen unten angegebenen Lösungen fügt Schleich einen 0,025, bzw. 0,005 proc. Morphinumzusatz bei. Eine anästhesirende Wirkung erwartet er selbst nicht von dieser Menge, sondern er begründet seine Verwendung damit (S. 153), dass er den hier und da auftretenden Nachschmerz deutlich herabsetze. Diese klinische Beobachtung fällt nicht in den Rahmen unserer Untersuchungen. Herr Dr. Braun hält sie lediglich für eine Folge der Allgemeinwirkung des Cocains.

Es war das Hauptaugenmerk darauf zu richten, ob die Schleich'sche Theorie von der örtlichen Betäubung mit indifferenten Flüssigkeiten ihre Berechtigung habe.

Die **Schleich'schen Lösungen** sind folgende:

	I	II	III
Cocaini mur. . . . .	0,2	0,1	0,01
Morphin. mur. . . . .	0,025	0,025	0,005
Natr. chlor . . . . .	0,2	0,2	0,2
Aq. dest. . . . .	100,0	100,0	100,0

Bekanntlich führt er deren Wirkung (S. 143) auf das einfache Zusammengehen von Na Cl-Wirkung, mechanischem Druck, eintretender Anämie und Temperaturdifferenz zurück, während der vorhandene Zusatz von chemisch alterirenden Stoffen nur bei hyperästhetischen Zuständen, wie sie in der Mehrzahl der Fälle vorliegen, nöthig sei und um ihretwillen geschehe. Normal sensibles Gewebe würde allein durch die  $\frac{1}{3}$  physiologische Kochsalzlösung anästhesirt, und letztere genüge deshalb auch für alle die Fälle, in denen man innerhalb völlig gesunden Gebietes zu arbeiten habe. Das Unrichtige dieser letzten Anführungen und die volle Unmöglich-

<sup>1)</sup> Anmerkung während der Correctur. Auf anderem Wege, als wir, hat Gradenwitz (Messungen der specifischen local-anästhesirenden Kraft einiger Mittel. Dissertation Breslau 1898) versucht, die local-anästhetische Wirkung einiger Mittel zu prüfen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind für uns nur in dem Punkt von Interesse, dass auch er fand, dass Morphinum hydrochloricum nicht anästhesirend wirkt.

keit der erwähnten Verwendung wurde bereits mehrfach von uns betont. Berechtigung hat nur seine Bemerkung<sup>1)</sup>, dass der Kochsalzgehalt der Lösungen eine Abschwächung der reizenden (zellquellenden) Potenz des Wassers bewirke. Aber der 0,2proc. Zusatz genügt hierzu nicht, da er die schädigenden Wirkungen der Quellung nur zum Theil beseitigt. Was Schleich sodann über den Einfluss des mechanischen Druckes, der Anämie und der Temperaturdifferenz sagt, entbehrt der Begründung. Wenn er behauptet, die eintretende Anämie sei gewiss schon geeignet, die Sensibilität herabzusetzen, so schuldet er den Beweis hierfür, wenn er den durch die Injection gesetzten höheren Druck im Injectionsgebiete als die Leitungsfähigkeit der Nerven beeinträchtigend hinstellt, so halten wir ihm entgegen, dass man physiologische Kochsalzlösung in grossen Mengen unter hohem Druck injiciren kann, ohne die geringste Sensibilitätsherabsetzung zu erzielen, und was endlich die Herabsetzung der Temperatur anlangt, so würde sie bei Abkühlung auf 0° allerdings in Frage kommen, bei nur wenig höherer Temperatur (Schleich giebt sogar Zimmertemperatur an, S. 151) dagegen ist eine irgendwie erhebliche Einwirkung sicher nicht zu erwarten.

Wir lassen nun eine practische Prüfung der Schleich'schen Mischungen folgen, indem wir sie gleichzeitig mit entsprechend concentrirten wässerigen Cocainlösungen und solchen mit aufgehobener Quellung an nebeneinander gesetzten Quaddeln vergleichen. Von dem Morphinumzusatz werden wir von vornherein keine andere Wirkung als die oben erwähnten Parästhesien erwarten dürfen.

(Siehe Tabelle Seite 508, Versuch 87—89.)

Die für chirurgische Zwecke brauchbare anästhesirende Potenz dieser Lösung I beruht also einzig und allein auf dem Cocainzusatz von 0,2 pCt., während die quellende Wirkung der Lösung, welche übrigens in Folge des Zusatzes von Cocain und Morphinum natürlich geringer ist, als die einer reinen 0,2proc. Kochsalzlösung, bezüglich der durch sie bedingten

<sup>1)</sup> Therapeut. Monatsh. VIII, S. 430. 1894.

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
87. 0,2 pCt. Cocain in Wasser	Schmerzlose In- jection	Volle Anästhesie, etwa 20 Minuten anhaltend; Intensität und Dauer bei allen drei Lösungen völlig gleich	An der Injections- stelle bleibt ein schmerzhaftes In- filtrat zurück
88. Schleich'sche Lösung I	Schmerzlose In- jection		Erythem u. Oedem; die Quaddel ver- schwindet langsam nach 1—2 Stunden
89. 0,2 pCt. Cocain in physiolog. Na Cl	Schmerzlose In- jection		Die Quaddel ver- schwindet, ohne ein Infiltrat oder sonstige Gewebs- veränderungen zu- rückzulassen, nach 1/2 Stunde

anästhetischen Kraft dem gegenüber gar nicht in Betracht kommt.

Bei der wässerigen Lösung treten aber die gewebsschädigenden Wirkungen der Quellung, die auch bei der Schleich'schen Lösung noch angedeutet sind, hervor; indifferent gegenüber den Geweben, abgesehen von ihrem rein lähmenden Einfluss, ist allein die Lösung in 0,6procentigem Na Cl.

Ganz ähnliche Verhältnisse zeigen Lösungen mit einem Cocainzusatz von 0,1 pCt.

(Siehe Tabelle Seite 509, Versuch 90—92a.)

Also hier ist es ebenfalls die Cocainwirkung, welche auch allein nach völligem Ausgleich der Quellung eine Anästhesie von der gleichen Intensität und Dauer, wie die Schleich'sche Lösung, hervorruft. Das Lösungsmittel der letzteren würde an sich nur eine kurzdauernde Herabsetzung der Sensibilität verursachen (Vers. 92a), kommt demnach in dieser Hinsicht nicht in Betracht.

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
90. 0,1 pCt. Cocain in Wasser	Schmerzlose In- jection	Volle Anästhesie von 15 bis 20 Minuten Dauer	Es zeigen sich die gewebs- schädigenden Wirkungen der Quellung, selbst Blasenbildung, an den Quaddeln
91. Schleich'sche Lösung II	Schmerzlose In- jection		Morphium- parästhesien und Oedeme. Die Quaddel hinterlässt ein 2 Stunden be- stehendes Infiltrat
92. 0,1 pCt. Cocain in physiolog. Na Cl	Schmerzlose In- jection		Quaddel nach $\frac{1}{2}$ Stunde verschwun- den; kein Zeichen einer Gewebs- schädigung
92a. 0,025 pCt. Morphin in 0,2 proc. Na Cl	Injection äusserst schmerzhaft; andauernder Nach- schmerz	Folgt nur eine ganz unerhebliche Herab- setzung der Em- pfindlichkeit, die sehr rasch wieder voller Empfindung Platz macht	Vergrößerung der Quaddel, Erytheme

Die Schleich'sche Lösung III zeigt folgendes Verhalten:

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
93. 0.01 pCt. Cocain in Wasser	Sehr schmerzhaft	Anästhesie von etwa 10 Min. Dauer	Nachwirkungen des Wassers

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
94. Schleich- sche Lösung	Sehr schmerzhaft, etwas geringer als die vorige	Sehr kurze volle Anästhesie	Morphium- parästhesien und Oedeme
95. 0,01 pCt. Cocain in physiol. NaCl	Schmerzlose In- jection	Kurze Analgesie	Fehlen jeder Ge- websschädigung

Wir beobachten also hier bei der wässrigen Lösung die Quellungs-Anästhesie, der gegenüber die Cocainwirkung zurücktritt. Bei der Schleich'schen Lösung III bewirken die Quellung und das Cocain combinirt noch eine kurze völlige Anästhesie, was aber erkaufte werden muss durch heftige Irritations-Erscheinungen; die reine Wirkung von 0,01 pCt. Cocain ist eine kurzdauernde, reizlose Analgesie.

Wir halten demnach die Schleich'sche Lösung III für völlig unbrauchbar, während die Lösungen I und II natürlich in Folge des genügenden Cocainzusatzes für die praktische Verwendung geeignet sind, obwohl sie ein reizendes und schädigendes Moment, den Einfluss der Quellung, noch enthalten. Was ausser dem Cocain in ihnen noch anästhetisch wirkt, ist so unwesentlich, dass man die Schleich'sche Anästhesie, trotz aller Bemühungen des Erfinders, das zu bestreiten, ausschliesslich als eine Cocain-Anästhesie zu bezeichnen hat. Unbewusst giebt es Schleich ja selbst zu; denn es berührt doch in hohem Grade eigenthümlich, wenn einmal von ihm behauptet wird, noch 0,01 proc. Cocainlösungen seien voll verwendbar zur Hervorrufung von Anästhesie (s. o.), womit natürlich der 0,1 bis 0,2 proc. Lösung diese Eigenschaft in 10- bis 20fach verstärktem Grade zugesprochen wird, und wenn er dann bei Verwendung dieser starken Concentrationen die naturgemäss prompt eintretende Anästhesie nicht etwa dem Cocain, sondern der nur wenig differenten Lösungsflüssigkeit zuspricht.

Unverständlich ist ferner die Angabe Schleich's (a. a. O. S. 151), dass „eine geringe Erwärmung der Lösung auf etwa 38° genüge, um die damit vorgenommenen Injectionen seiner Lösung innerhalb der Quaddel Schmerz auslösen zu lassen“. Erwärmung der Lösungen auf diese Temperatur verändert in normalem Gewebe weder den Injectionsschmerz noch die Dauer der Intensität der Anästhesie. Die schon erwähnten weiteren Untersuchungen des Herrn Dr. Braun haben vielmehr ergeben, dass in sehr empfindlichen oder hyperästhetischen Geweben jede Abweichung der Temperatur der Lösungen von der Körpertemperatur an sich als Reiz wirkt und als mehr oder minder heftiger Schmerz empfunden wird, dass ferner auch die 0,6proc. Kochsalzlösung in solchen Geweben noch reizt, weil sie noch quellend wirkt, und dass erst eine 0,8—0,9proc. auf Körpertemperatur erwärmte Kochsalzlösung den sensibeln Nerven gegenüber völlig indifferent ist. Wird also in einer so temperirten 0,8 proc. NaCl-Lösung 0,05 bis 0,2 pCt. Cocain gelöst, so erhält man damit die für die Infiltrations-Anästhesie zweckmässigsten Flüssigkeiten, welche eine reine Cocainlähmung von einer der Concentration entsprechenden Dauer bewirken, ohne irgend zu reizen oder zu schädigen, ohne den bei Gebrauch wässeriger Lösungen auftretenden heftigen Nachschmerz zu veranlassen. Jeder andere Zusatz zu diesen Flüssigkeiten kann ihre Brauchbarkeit nur beeinträchtigen. Die Schleich'schen Lösungen stehen, wie nicht anders zu erwarten, in der Mitte zwischen den wässerigen Lösungen und denen mit völlig beseitigter Quellung: in sehr empfindlichen Geweben reizen sie, wenn auch nicht so stark wie die wässerigen Lösungen, mag man ihnen Morphinium zugesetzt haben oder nicht.

Es erübrigt nun, auf die anderen zum gleichen Zwecke verwandten Anästhetica, die fast sämmtlich neueren Ursprungs sind, einzugehen. Längst verlassene oder als werthlos erkannte fallen nicht in den Kreis unserer Untersuchungen.

Binet<sup>1)</sup> theilte 1889 mit, dass bei subcutaner Anwendung

<sup>1)</sup> Revue méd. de la Suisse Romande IX. 4. 5. 1889.

des **Formanilids** local an der Injectionsstelle leicht Lähmung der Muskeln einträte, und dass bei Fröschen eine Lähmung der peripheren Nerven und Depression des Central-Nervensystems die Folge sei. Es wurden dann weitere Untersuchungen im pharmakologischen Institute zu Budapest angestellt. Kóssa<sup>1)</sup> beobachtete, dass Formanilid, in geringer Menge auf die Zungenspitze gebracht, nach einem vorübergehenden Schmerzgefühl eine ausgesprochene Lähmung und Anästhesie der Zungenspitze, die allerdings nicht die auf Cocain folgende an Intensität erreiche, verursache. Ebenso entstehe am Auge nach Einträufelung Corneal-Anästhesie. Als Ursache führt er eine Lähmung der sensibeln Nervenendungen an. Er zählt es zu den Anaesthetica dolorosa; doch da es bei Tieren bei verhältnissmässig geringer Schmerzhaftigkeit einen hohen Grad von Empfindungslosigkeit hervorbringt, meint er, dass es sich lohne, Versuche damit zu machen. Tauszk (ebenda S. 179) betont das Fehlen von schädlichen Nebenwirkungen; Preisach (S. 191) erzielt bei Kehlkopfkranken, denen er das Formanilid einbläst, volle langanhaltende Analgesie, hebt aber hervor, dass sofort ein heftig brennendes Gefühl entstehe, das, allmählich abfallend, 5—10 Minuten andauere. Endlich theilt Meisels (ebenda S. 195) seine Beobachtungen mit, aus denen hervorgeht, dass 3 proc. Formanilidlösung, auf Schleimhäute gebracht, völlige Unempfindlichkeit hervorrufe, und dass eine warme 3 proc. Lösung in subcutaner Injection Erblässen der Haut und volle Anästhesie bewirke. Bei Verwendung grösserer Mengen (6—8 ccm 3procentiger Lösung in die Blase gespritzt) erzielt er jedoch unangenehme an Antifebrin erinnernde Nebenwirkungen.

Die Erwartungen, die sich an die Verwerthung des Formanilids für die Infiltrations-Anästhesie knüpfen könnten, sind demnach keine grossen; unsere Versuche lassen folgendes Verhalten erkennen. Zur Benutzung kam ein von den Farbenfabriken vorm. Bayer & Co., Elberfeld, zur Verfügung gestelltes tadellos reines Präparat.

<sup>1)</sup> Ungar. Archiv f. Medicin II. S. 173. 1894.

Formanilid	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
96. 3 pCt. (nur unter Erwärmen löslich)	Lebhaft brennender Injectionsschmerz	Volle Anästhesie, nach etwa 10 Min. wieder Empfind- lichkeit	
97. 1 pCt.	Leicht schmerzende Injection	Volle Anästhesie, die bald wieder einer Empfindlich- keit Platz macht	
93. 1 pCt. in physiol. Kochsalz- lösung	Leicht brennende Injection	Sofortige volle An- ästhesie, von kürzerer Dauer als die vorige	

Es kommen dem Formanilid also nur die ausgesprochenen Eigenschaften eines Anaestheticum dolorosum, wozu es auch Kóssa rechnete, zu. Für Zwecke der Infiltrations-Anästhesie ist es nicht verwendbar.

An die Prüfung des Formanilids schliesse ich kurz die des ihm unmittelbar verwandten **Acetanilids**, als des verbreitetsten Antipyreticums aus der Anilinderivat-Gruppe, an, von dessen ebenfalls hervortretender Wirkung auf die Endigungen der sensibeln Nerven Kóssa (s. o.) berichtet.

Acetanilid	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
99. 0,5 pCt.	Leicht schmerzhaft Injection	Sofortige volle Anästhesie, die ziemlich lange an- dauert und all- mählich von der Peripherie her zurückgeht	



Acetanilid	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
100. 0,5 pCt. in physiol. Kochsalz- lösung	Leichter Injectionsschmerz	Starke Herab- setzung der Em- pfindlichkeit, nicht lange anhaltend	

Das Antifebrin ruft also ebenfalls, wenn auch geringe, begleitende Reizerscheinungen hervor und ist zudem in der stärksten herstellbaren Concentration in physiologischer Kochsalzlösung von zu kurz dauernder Wirkung. Zur praktischen Verwendung kann es demnach nicht empfohlen werden.

Um den Intoxicationerscheinungen von Seiten des Cocains vorzubeugen, wurde von verschiedenen Seiten empfohlen, ihm **Antipyrin**, das ebenfalls anästhesirende Eigenschaften besitze, zuzusetzen. So gebraucht Struver<sup>1)</sup> als locales Anaestheticum Cocain 5,0, Antipyrin 15,0, Aq. dest. 80,0 zur Application auf die zu operirende Stelle; Martin<sup>2)</sup> und Wessler<sup>3)</sup> verwenden es in 30- bzw. 50 procentiger Lösung, so dass ihre Anästhesirungs-Flüssigkeiten, die als Grundlage eine 4- bis 8 procentige Cocainlösung<sup>\*</sup> haben, lauten:

Coc. hydrochl. . . .	0,4	bezw.	0,3—4,0
Antipyrin . . . . .	0,4	„	0,5
Aq. dest. . . . .	1,0	„	0,5

Wessler berichtet, er habe sie in 5 Fällen zur Zahn-extraction benutzt, in 4 Fällen wurde aber die Injectionsstelle nekrotisch, einmal mit Abstossung eines grösseren Sequesters.

Ueber die localanästhesirende Wirkung des Antipyrins und ihre Nebenerscheinungen existirt eine Anzahl von Beobachtungen. Fränkel<sup>4)</sup> und Gräfe<sup>5)</sup> stellten einen rein localen Einfluss bei subcutaner Injection 50procentiger Lösung fest.

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. XVII. S. 371. 1891.

<sup>2)</sup> Lyon méd. No. 7. 1888.

<sup>3)</sup> Therap. Monatschr. III. S. 168. 1889.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr. XIII, S. 895. 1887.

<sup>5)</sup> Ber. d. med. Gesellsch. zu Leipzig v. 13. Dec. 1887.

Etwa  $\frac{1}{2}$  Spritze rufe in dieser Weise einen schmerzlosen Bezirk von 6—10 cm Durchmesser hervor. Beide berichten von einem in der Umgebung der Stichstelle auftretenden Brennen während der Injection. Dasselbe beobachtet Wolff<sup>1)</sup>, der es in 50procentiger Lösung gegen rheumatische Schmerzen, Neuralgien u. s. w. empfiehlt. Ihm schliesst sich Hirsch<sup>2)</sup> an. Hess<sup>3)</sup> kommt zu dem Ergebniss, dass Antipyrin in subcutaner Injection eine rasch eintretende Anästhesie in örtlich beschränktem Sinne bewirke, dass aber die Injectionen äusserst schmerzhaft sind, und ebenso schreibt Neumann<sup>4)</sup>, die eintretende Analgesie dauere viele Stunden, viel länger, als beim Cocain, aber die Localanwendung auf der Kehlkopfschleimhaut, sei es in 30—50procentiger Lösung, sei es pulverisirt mit Amylum zu gleichen Theilen, verursache Brennen. Die übrigen Beobachter stellen fast alle unerwünschte Nebenwirkungen fest. Gegen die Angaben Ranks<sup>5)</sup>, dass Lösungen von 1 g auf 0,5 Wasser (heiss zubereitet) in hypodermatischer Anwendung weder allgemeine noch örtliche Erscheinungen irgend welcher Art hervorriefen, wenden sich Erb<sup>6)</sup> und Reihlen<sup>7)</sup>, welche die Methode der subcutanen Antipyrin-Injection völlig verwerfen, da sie anhaltende Schmerzen und nachfolgende örtliche Entzündung, ja Phlegmone hervorriefe. Ihnen schliessen sich mit gleichen Misserfolgen Demuth<sup>8)</sup>, Wassidlo<sup>9)</sup> und Hays<sup>10)</sup> an, die ebenfalls Injectionsschmerz, örtliche Reactionen und Gangrän auftreten sahen. Merkel<sup>11)</sup> endlich zählt es zu den Anæstheticis dolorosis. Die Injection sei sehr schmerzhaft, und man müsse tief in's Unterhautgewebe stechen, wenn man nicht, bei

<sup>1)</sup> Therapeut. Monatshefte II, S. 279 ff. 1888.

<sup>2)</sup> Therapeut. Monatshefte II, S. 453. 1888.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschr. XXV, S. 793. 1888.

<sup>4)</sup> Ungar. Archiv f. Medicin II, S. 76 ff. 1893.

<sup>5)</sup> Deutsche med. Wochenschr. X, S. 373. 1884.

<sup>6)</sup> Aerztl. Mittheil. aus Baden XXXVIII, S. 14. 1884.

<sup>7)</sup> Reihlen. Ueber Antipyrin. Diss. Stuttgart. 1885.

<sup>8)</sup> Aerztl. Intelligenz-Blatt. München XXXI, S. 50, 51. 1884.

<sup>9)</sup> Berl. klin. Wochenschrift XXV, S. 381. 1888.

<sup>10)</sup> Revue générale de clinique et de thérapeutique, S. 43. 1887.

<sup>11)</sup> Münchener med. Wochenschr. XXXV, S. 551. 1888.

oberflächlicher Injection, wie er aus vier und Ricochon<sup>1)</sup> aus einem Falle mittheilt, äusserst derbe und schmerzhaft, grosse Infiltrate entstehen sehen wolle.

Wir fügen die Ergebnisse unserer Versuche hinzu.

(Siehe Tabelle Seite 517.)

Es ist demnach Antipyrin in allen wässerigen Lösungen ausserordentlich schmerzhaft während der Injection. Diese irritative Wirkung besteht auch bei Lösung in physiologischer Kochsalzflüssigkeit fort, und zwar in hohem Grade, und erst in niedrigeren Concentrationen vermindert sie sich entsprechend der Abnahme der Anästhesie. Ganz auffallend ist die geringe Breite der Grenzzone zwischen Anästhesie und Empfindung: Eine 2procentige Lösung (in physiol. Na Cl-Lösung) erzeugt noch volle Anästhesie, rasch verschwindend; eine 1,5procentige nur noch eine sehr geringe Sensibilitätsherabsetzung, und bei einer 1procentigen ist überhaupt keine Aenderung in der Gefühlsqualität wahrzunehmen.

Zur practischen Verwerthung bei der Infiltrationsanästhesie ist nach alledem das Antipyrin gänzlich unbrauchbar; es kann nur die Zahl der Anaesthetica dolorosa vermehren.

1895 wurden von Lucas Championnière<sup>2)</sup> Mittheilungen über die von dem Apotheker André entdeckte anästhesirende Kraft des **Guajacols**  $C_7 H_8 O_2$  veröffentlicht (le gaïacol en injections souscutanées et intradermiques, était un anesthésique local d'une grande puissance, d'une longue durée et très probablement d'une parfaite innocuité).<sup>3)</sup> Bald darauf empfiehlt Colin<sup>4)</sup>, vor Allem Bezug nehmend auf die anästhesirende und antiseptische Wirkung desselben auf die Blasenschleimhaut, das Guajacolcarbonat  $C_{15} H_{14} O_5$ , und endlich Colleville<sup>5)</sup> für subcutane Injectionen enthusiastisch Chloroformguajacol, um Empfindungslosigkeit zu erzeugen. Das Guajacol ist aber nur sehr wenig, das Guajacolcarbonat über-

<sup>1)</sup> Gaz. hebdom. 1887.

<sup>2)</sup> Gaz. de Par. 66, 31. 1895.

<sup>3)</sup> Cit. nach O'Followell (s. u.).

<sup>4)</sup> Journal des médecins praticiens 1896.

<sup>5)</sup> Gaz. hebdomad. Mai 1896.

<b>Antipyrin</b>	<b>Erscheinungen bei der Injection</b>	<b>Veränderungen der Sensibilität</b>	<b>Bemerkungen</b>
101. 40 pCt.	Sehr schmerzhaft, brennende Injection	Sofortige volle Anästhesie	Quaddel wird nekrotisch
102. 5 pCt.	Schmerzhaft, brennende Injection	Sofortige volle Anästhesie	Es tritt keine Nekrose der Quaddeln ein
103. 1 pCt.	Aeusserst schmerzhaft Injection, anhaltend	Erhebliche Herabsetzung der Sensibilität, die bald wieder verschwindet	

<b>in physiol. Na Cl</b>	<b>Erscheinungen bei der Injection</b>	<b>Veränderungen der Sensibilität</b>	<b>Bemerkungen</b>
104. 5 pCt.	Brennend schmerzhaft Injection	Volle Anästhesie	Es tritt keine Nekrose der Quaddeln ein
105. 3 pCt.	Brennendes Gefühl während der Injection	Volle Anästhesie	
2 pCt.	Brennendes Gefühl während der Injection	Fast volle Anästhesie, die rasch wieder normaler Empfindlichkeit Platz macht	
107. 1,5 pCt.	Etwas Brennen während der Injection	Deutliche, aber sehr geringe Herabsetzung der Sensibilität	
108. 1 pCt.	Leichtes Brennen während der Injection	Keine Herabsetzung der Empfindlichkeit	

haupt nicht löslich in Wasser, letzteres auch in Oel nur in geringem Grade, so dass Guajacol in einer Lösung von 5 auf 100, Guajacolcarbonat in einer solchen von kaum 1 auf 100 Olivenöl zum Gebrauch kommt. Die Verwendung des Oeles schliesst aber nun ausserdem eine Menge Missstände in sich ein, von denen als hauptsächlichste O'Followell<sup>1)</sup> das schwere Eindringen in derbe Gewebe, die Gefahren einer Embolie, das schwierige Operiren mit ölüberzogenen Händen und Instrumenten hervorhebt. In dem Bestreben, alledem abzuhelpfen, gelingt es ihm, eine in Wasser lösliche Verbindung des Guajacols herzustellen, das **Guajacyl** (Guajacolcalcium-sulfid).<sup>2)</sup> Dasselbe, ein graues Pulver, ist nicht in Oel, wohl aber sehr leicht in Wasser löslich.

Wir fügen hier die Resultate unserer Untersuchungen ein, um an der Hand derselben näher auf die über das Guajacol und seine Derivate gemachten Mittheilungen eingehen zu können.

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
109. Guajacol 5,0 Ol. oliv. pur. 100,0	Brennender, anhaltender In- jectionsschmerz	Dann volle Anästhesie, etwa 10 Minuten andauernd	
110. Ol olivar. puriss.	Injection selbst schmerzlos; unmittelbar darauf heftiger, mehrere Minuten an- dauernder Schmerz	Die Empfindung bleibt intact	
111. 5 pCt. Guajacyl 1:20	Lebhafter Injectionsschmerz	Unmittelbar darauf erhebliche Herab- setzung des Gefühls, die sich binnen einigen Minuten zur vollen Anästhesie steigert	Nach etwa 25 Min. ist die Quaddel für Stiche wieder empfindlich

<sup>1)</sup> O'Followell, L'anesthésie locale par le gaïacol etc. Thèse. Paris 1897.

<sup>2)</sup> Vgl. auch Tiemann u. Koppe, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 14. 2019.

	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
112. 10 pCt. Guajacyl 1:10	Sehr schmerzhaft Injection mit einige Zeit andauerndem Nachschmerz	Sofortige volle Anästhesie	Nach etwa 25 Min. ist die Quaddel für Stiche wieder empfindlich
113. 20 pCt. Guajacyl 1:5	Äusserst schmerz- hafte Injection	Sofortige volle Anästhesie	

Championnière (s. o.) erwähnt, eine subcutane Injection von Guajacol 0,05, in Olivenöl gelöst, rufe genügende, 10 Minuten dauernde, locale Anästhesie hervor. Die Wirkung sei langsamer, aber tiefer, als beim Cocain. Ausführlicher berichtet O'Followell (s. o.) an der Hand von 15 Versuchen (S. 41), dass bei Zahnextractionen eine 5procentige Lösung von Guajacol in Oel ( $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  Spritze) ohne Ausnahme vollste Anästhesie bewirkt habe, die Injection selbst sei nur einmal ein wenig schmerzhaft gewesen. Es folgen dann Angaben über die Anwendung an Schleimhäuten; es sei fast immer volle Anästhesie eingetreten. Harvey Raymond<sup>1)</sup>, der dazu das Guajacol rein oder zu 50 pCt. in Mandelöl gelöst nimmt (bei Angina), beobachtet stets zum Theil heftige Schmerzen während der Application, die im Mittel 1—5 Minuten andauern. Dann trete allerdings rasch der Zustand der Schmerzlosigkeit ein. Von besonderem Interesse sind für uns die Mittheilungen O'Followell's über die Anwendung des Guajacols in Oel in der kleinen Chirurgie: Von 23 kleineren Operationen sei 16mal volle, 5mal noch genügende und 2 mal unvollständige Anästhesie eingetreten. Ueber die Schmerzhaftigkeit bei der Injection, die in der Hauptsache intracutan gemacht wurde, fehlen die Angaben; nur bei einer Beobachtung bemerkt er nebenbei, die Injection hätte geringen Schmerz hervorgerufen. Dagegen geht (S. 86) hervor, dass vier subcutane Injectionen 5procentiger Lösung sehr

<sup>1)</sup> Medical Record 1894. 12.

schmerzhaft waren; und (S. 140) wird die Angabe eines Arztes, der die Wirkungen einer Guajacolinjection in den Arm prüft, wiedergegeben, darin bestehend, dass im Moment nach Beendigung der Injection ein Gefühl von Brennen längs des Einstichkanals aufgetreten sei.

Durch das aus unserem Versuch erhaltene Resultat wird ebenfalls die volle anästhesirende Wirkung des in Oel gelösten Guajacols im Verhältniss von 5:100 bestätigt; es geht aber weiter daraus hervor, dass der bei den meisten oben angeführten Angaben nur fragmentarisch und nebenbei erwähnte Injectionsschmerz ein brennender, anhaltender ist, dass dem Mittel demnach in der empfohlenen Concentration voll die Eigenschaften eines Anaestheticum dolorosum, zukommen.

Da das Lösungsmittel, Ol. olivar. puriss., heftige Schmerzen, direct nach der Injection auftretend, verursacht<sup>1)</sup>, die Empfindlichkeit aber danach voll intact bleibt, würde man mit der Möglichkeit rechnen können, dass das Guajacol an sich selbst ein reizloses Anästheticum wäre; dem steht aber die Angabe Raymonds (s. o.) gegenüber, dass bei Application reinen Guajacols auf die Rachenschleimhaut stets heftige Irritationserscheinungen auftreten.

Des weiteren führt O'Followell vom Guajacyl aus, dass dieses sein Präparat, das er in 5- und 10 procentigen Lösungen anwendet, bei einer grösseren Anzahl von Zahnextractionen in den meisten Fällen genügende Anästhesie hervorgebracht habe. Ebenso beschreibt er 10 Fälle aus der kleinen Chirurgie, die bei 90 pCt. Erfolg hatten. Von Erscheinungen bei der Injection, besonders Schmerzgefühl, wird in all' den angeführten Beobachtungen nichts berichtet; nur beiläufig erfährt man bei einigen Fällen, dass dabei die Injection schmerzhaft gewesen sei. O'Followell's Schlussfolgerung ist, dass sich in der Hauptsache das Guajacyl dem

<sup>1)</sup> Ueber subcutane Oelinjectionen, täglich 15—30 ccm, berichtet Krueg (Refer. Schmidts Jahrb. 189. S. 12. 1881.), dass sie bei sehr langsamer Ausführung schmerzlos seien und nur leichte Röthung hinterliessen.

Guajacol gleich verhalte; sein Vorzug bestehe vor Allem in der leichten Löslichkeit in Wasser.

Unsere Versuche können auch die empfohlenen Guajacyl-Lösungen nur in die Reihe der Anaesthetica dolorosa stellen. Die Injectionen sind äusserst schmerzhaft; dann tritt volle Anästhesie ein.

Für die Zwecke der Infiltrationsanästhesie sind demnach sowohl das Guajacol wie das Guajacyl völlig unbrauchbar.

Das grösste Interesse unter den neueren Local-Anaesthetica hat das von Vinci<sup>1)</sup> zuerst untersuchte, von der chemischen Fabrik E. Schering, Anfang 1896 in den Handel gebrachte **Eucaïn A** erweckt. Zur Verwendung gelangt ausschliesslich sein salzsaures Salz, das Eucainum hydrochloricum A. Die Constitution des Eucains (gemeint ist stets Eucain A) lehnt sich eng an die des Cocains an; in beiden Fällen handelt es sich um einen Benzoylmethylester, nur dass beim Cocain (= Benzoyllegoninmethylester) die Grundsubstanz durch das Ecgonin, beim Eucain (= n-Methylbenzoyltetramethyl- $\gamma$ -oxypiperidincarbonsäuremethylester) durch die gleich dem Ecgonin (= n-Methyl- $\gamma$ -oxyperidincarbonsäure) ein Piperidinderivat darstellende Tetramethyl- $\gamma$ -oxypiperidincarbonsäure gebildet wird.

Als wesentliche Vorzüge vor dem Cocain wurden neben einer Reihe anderer dem neuen Mittel nachgerühmt, dass es weniger giftig sei, dass es durch Kochen sterilisirt werden könne, und dass es frei von Nebenwirkungen sei. Die beiden ersten Eigenschaften ebenso wie die voll eintretende Anästhesie wurden ohne Ausnahme in allen Mittheilungen bestätigt, nicht so die dritte. Vor Allem handelt es sich dabei um bei der Application auftretende Reizerscheinungen. Bereits in dem ersten Prospect der Firma vom 16. April 1896 erwähnt Schleich, dass das Eucain in 1–2 procentigen Lösungen bei zum Zwecke der Infiltrationsanästhesie mittelst endermatischer Quaddelbildung vorgenommener Prüfung eine nicht so absolut schmerzfreie Injection bewirkt habe als das Cocain, weshalb er es vor Allem (in 1–5 procentiger Lösung)

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 145. S. 78. 1896.



für Bepinselung der Schleimhäute empfiehlt. Goerl<sup>1)</sup> will allerdings mit  $\frac{1}{2}$  procentigen Lösungen bei der Infiltrationsmethode die besten Erfolge gehabt haben. Vor Allen sind es aber Augenärzte, die zu ungünstigen Resultaten kommen. In übereinstimmender Weise stellen Vollert<sup>2)</sup>, Best<sup>3)</sup> und Wüstefeld<sup>4)</sup> fest, dass bei analog ihrer Cocainanwendung gebrauchten 4—5procentigen Lösungen heftigste Reizerscheinungen aufgetreten seien. Auch in 1procentiger Concentration (Vollert, Best) sei die Schmerzempfindung beim Einträufeln eine gleich grosse. Berger<sup>5)</sup> wendet 2procentige Lösung an; das Resultat ist ein ähnliches, es entsteht Brennen, während 1procentige Lösungen nicht irritativ wirken. Gleich ungünstige Erfolge erzielt auch Silex<sup>6)</sup>, allerdings führt er sie kurz darauf<sup>7)</sup> in der Hauptsache auf Zufälligkeiten zurück. Hackenbruch<sup>8)</sup> wendet für chirurgische Zwecke Eucain nur mit gleichen Mengen Cocain an, da Eucain allein schmerzhaft bei der Injection sei. Eine grosse Anzahl fast ausschliesslich amerikanischer Mittheilungen<sup>9)</sup> rühmt zwar die Vorzüge des neuen Mittels in der Chirurgie, über Fehlen oder Vorhandensein von initialen Reizerscheinungen fehlen aber die Angaben. Ornstein<sup>10)</sup> endlich, der es zu Zahnoperationen in 10procentiger Lösung gebraucht, erwähnt, dass die Injection zum Theil ziemlich schmerzhaft sei.

Aus all' den Agaben kann schon geschlossen werden, dass, wenn auch eine Anzahl Mittheilungen nur Günstiges berichten, doch die Eingangs erwähnte Behauptung, es sei das Eucain völlig frei von Nebenwirkungen, in Bezug auf

<sup>1)</sup> Therap. Monatsschr. 1896. 7.

<sup>2)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1896. 22.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1896. 36.

<sup>4)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1896. 51.

<sup>5)</sup> Revue de Thérap. méd.-chir. 1896. p. 355.

<sup>6)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1897. 6.

<sup>7)</sup> Therap. Monatshefte 1897, Juni.

<sup>8)</sup> Hackenbruch. Oertl. Schmerzlosigkeit bei Operat. 1897.

<sup>9)</sup> Eucain A. Broschüre der Firma E. Schering.

<sup>10)</sup> Oesterr.-Ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilkunde. XIII. 2

seine reizende Eigenschaft bei Application auf die Augenschleimhäute und bei Injectionen in die Gewebe nicht voll zu Recht bestehen wird. Selbst Vinci (s. o.) muss zugeben, dass, wenn man es unter die Anaesthetica klassificiren wolle, man es zwischen Cocain und die Anästhetica dolorosa einreihen müsse. Um letzteres festzustellen, wurden die folgenden Versuche ausgeführt, die damit zugleich die Verwerthbarkeit für die Zwecke der Infiltrationsanästhesie würdigen.

(Siehe Tabellen Seite 524 und 525.)

Das Eucaïn A ruft also in allen wässrigen Lösungen bei der Injection Empfindungen hervor, von deutlichen Sensationen bis zu heftigstem Schmerz ansteigend; und zwar liegt das Optimum etwa bei einer 0,5procentigen Concentration: der Injectionsschmerz ist hier, wenn auch deutlich, so doch gering. In auf- und absteigenden Concentrationen nimmt er rasch bis zu voller Heftigkeit zu.

Schaltet man nach Möglichkeit die irritirende Wirkung des Wassers durch Lösung in physiologischer Kochsalzflüssigkeit aus, so sind alle niedrigen Concentrationen bis etwa zu 0,5 pCt. schmerzlos, die höheren rufen lebhaftere Schmerzempfindung hervor.

In dieser Hinsicht ist also das Eucaïn A bei Weitem ungünstiger gestellt als das Cocain. Dagegen kommt ihm, wenn auch nicht in gleichem so doch ziemlich annäherndem Maasse, die Anästhesirkraft des letzteren zu. Ersetzen kann es das Cocain in keiner Weise.

Vinci<sup>1)</sup> ging nun an die Aufsuchung eines neuen Lokal-anästheticums und fand ein solches unter Modification des bei Auffindung des Eucaïn A eingeschlagenen Weges in dem so benannten **Eucaïn B** (Benzoyl-trans-vinyldiacetonalkamin). Es wird ebenfalls ausschliesslich in seiner salzsauren, bis zu etwa 5 pCt. in Wasser löslichen Verbindung angewandt. Ueber dasselbe sagt Vinci, dass es vom praktischen Gesichtspunkte aus dieselben Eigenschaften als locales Anaestheticum, wie Eucaïn A, besitze, vor demselben jedoch den Vorzug habe, weniger local reizend zu wirken und bedeutend

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 149. 1897.

Eucaïn A.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
114. 2 pCt.	Injection äusserst schmerzhaft	Sofortige Anästhe- sie, etwa $\frac{3}{4}$ Stunde dauernd	
115. 1 pCt.	Deutlicher Injec- tionsschmerz	Sofortige volle An- ästhesie, die nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden wieder völlig ver- schwunden ist	
116. 0,5 pCt.	Injection mit dem Gefühl deutlicher Spannung	Volle Anästhesie; nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde wieder normales Gefühl	
117. 0,1 pCt.	Leicht schmerz- hafte Injection	Sofortige volle An- ästhesie; nach etwa 25 Min. Wiederkehr der Empfindlichkeit	
118. 0,05 pCt.	Leicht schmerz- hafte Injection	Volle Anästhesie; nach etwa 10 Min. wieder taubes Ge- fühl	
119. 0,02 pCt.	Injection sehr schmerzhaft	Volle Anästhesie	

In physiol. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
120. 5 pCt.	Injection äusserst schmerzhaft	Sofortige An- ästhesie, nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunde wieder erloschen	
121. 2 pC t.	Lebhaft schmerzende In- jection	Sofortige volle An- ästhesie; nach etwa 20 Minuten noch etwas taubes Gefühl	

In physiol. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
122. 0,5 pCt.	Injection leicht schmerzend	Volle Anästhesie, nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde wieder verschwunden	
123. 0,2 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige An- ästhesie, nach etwa 15 Min. Wiederkehr des Gefühls; nach 20 Min. wieder etwa normale Empfind- lichkeit	
124. 0,1 pCt.	Schmerzlose Injection	Sofortige An- ästhesie, die nach etwa 15 Minuten einem tauben Ge- fühl wieder Platz macht	
125. 0,07 pCt.	Schmerzlose Injection	Starke Herab- setzung des Ge- fühls, fast volle Anästhesie	
126. 0,05 pCt.	Schmerzlose Injection	Unmittelbar darauf Herabsetzung der Empfindlichkeit, sodass Stiche nur als Druck empfunden werden; dies hält etwa 10—15 Minuten an	
127. 0,02 pCt.	Schmerzhafte Injection	Nur geringe Herab- setzung des Gefühls	

In 2,5 proc. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
128. 4 pCt.	Sehr schmerzhafte Injection	Folgende volle Anästhesie	
129. 2 pCt.	Sehr schmerzhafte Injection	Folgende volle Anästhesie	

weniger giftig zu sein. Sillex<sup>1)</sup> bestätigt diese Angaben, besonders den Mangel von Reizerscheinungen, weshalb er damit zu Versuchen bei der Schleich'schen Infiltrations-Anästhesie räth. Dumont und Legrand<sup>2)</sup> benutzen 1procentige Lösungen für Zahnoperationen und veröffentlichen ausgezeichnete Erfolge; die Dauer der Anästhesie betrage etwa  $\frac{1}{3}$  der durch Cocain hervorgerufenen. Lohmann<sup>3)</sup> endlich verwendet es für chirurgische Eingriffe in 10 proc., also wohl erwärmter Lösung, von der er 1—4 Pravazspritzen injicirt, meint aber, dass man bis 30 geben könne. In keinem Falle seien unangenehme Nebenwirkungen aufgetreten, die anästhesirende Kraft sei eine ausserordentlich hohe.

Ich lasse unsere Versuche folgen:

Eucaïn B	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
130. 5 pCt., 6 pCt. (erwärmt)	Injection empfindungslos	$\frac{3}{4}$ —1 Stunde anhaltende Anästhesie, weit über die Grenze der Quaddel hinausgehend	Breite hemi-anästhetische Zone
131. 1 pCt.	Injection empfindungslos	Etwa 25 Min. anhaltende, die Quaddelgrenze wenig überschreitende Anästhesie	Symptome der Quellung: das Centrum der Quaddel bleibt lange, bei den sehr verdünnten Lösungen oft dauernd, unter Abhebung der Epidermis anästhetisch; die Quaddeln hinter-
132. 0,1 pCt.	Injection empfindungslos	Auf die Quaddel beschränkte Anästhesie von 15 Min. Dauer	
133. 0,05 pCt.	Injection empfindungslos	Anästhesie von etwa 15 Min. Dauer	

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1897. Bd. 6. — Therap. Monatsh. 1897. Juni.

<sup>2)</sup> Bulletin général de thérapeutique 1897. Bd. 18.

<sup>3)</sup> Therap. Monatsh. 1897. August.

Eucain B	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
134. 0,01 pCt.	Starker Injections- schmerz	Anästhesie von etwa 15 Min. Dauer	lassen schmer- zende Infiltrate, die oft Tage lang bestehen bleiben
135. 0,005 pCt.	Sehr heftiger Schmerz, noch wenig geringer als bei reinem Wasser	Anästhesie von etwa 15 Min. Dauer	

Wir bemerken die vollkommene Uebereinstimmung der Prüfungsergebnisse der wässerigen Eucain-B-Lösungen mit den gleichprocentigen Cocainlösungen. Es liegt dies nicht nur an der Gleichartigkeit der specifischen Wirkung beider Stoffe, sondern auch daran, dass (nach Dr. Braun's Untersuchungen) die osmotische Spannung der Cocain- und Eucain-B-Lösungen annähernd die gleiche ist. Bereits bei Injection 1 procentiger Lösungen treten Symptome der Quellung auf, welche sich, je weiter wir verdünnen, immer mehr denen des reinen Wassers nähern; alle Lösungen von 0,1 pCt. abwärts bewirken also, wie die gleichprocentigen Cocainlösungen, eine Anästhesie von etwa 15 Minuten Dauer. Der Quellungsschmerz wird ebenfalls bis zu 0,05 pCt. von der normalen Haut nicht empfunden. Ein specifischer Reiz scheint vom Eucain B noch weniger als vom Cocain ausgelöst zu werden, da auch die Injection stärkerer, 5–6 procentiger Lösungen schmerzlos ist, im Gegensatz zu ebenso starken Cocainlösungen.

Die reinen Eucainwirkungen ergeben sich bei Verwendung von 0,6 procentiger Kochsalzflüssigkeit als Lösungsmittel:

(Siehe Tabelle Seite 528).

Ein Blick auf die Ergebnisse dieser Versuche zeigt, dass auch sie die gleichen sind, wie sie die Prüfung gleichprocentiger Cocainlösungen ergeben hatte. Als untere Grenze

Eucaïn B in physiol. Na Cl.	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
136. 1 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Volle Anästhesie, 25—30 Min. an- dauernd, die Quaddel etwas überschreitend	Die Quaddeln ver- schwinden schnell, ohne irgend eine Gewebs- veränderung oder ein Infiltrat, oder nachträgliches Schmerzgefühl zu hinterlassen
137. 0,5 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Anästhesie, 20—25 Min.	
138. 0,2 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Anästhesie, 15 Min.	
139. 0,1 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Anästhesie, 15 Min.	
140. 0,05 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Anästhesie, 10 Min.	
141. 0,02 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Anästhesie, 5 Min.	
142. 0,01 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Starke Herab- setzung der Sensibilität	
143. 0,005 pCt.	Völlig schmerzlose Injection	Noch deutliche kurze Herabsetzung der Sensibilität	

der Wirksamkeit finden wir etwa 0,005 pCt. Die Eucaïn B-Anästhesie ist von gleicher Intensität und Dauer wie die Cocainanästhesie. Es ist nicht nothwendig, wiederum auch die Resultate von Versuchen mit Lösungen halb ausgeglichener Quellung zu schildern. Die Verhältnisse sind die gleichen wie beim Cocain.

Das Eucaïn B ist also dem Cocain voll gleichwerthig. Seine sonstigen Eigenschaften, vor Allem die anscheinend weit geringere Giftigkeit und die Unzersetzbarkeit der Lösungen beim Kochen stellen es dagegen, was seine praktische Verwerthbarkeit anlangt, weit über dasselbe, so dass es für die Zwecke der Infiltrations-Anästhesie dem Cocain unbedingt vorzuziehen ist.

Lange Zeit ist es eine offene Frage gewesen, ob zur Hervorrufung localer Anästhesie das vollständige Cocainmolekül nothwendig sei, oder ob auch dessen Spaltungsproducte die gleiche Wirkung zeigten. Filehne<sup>1)</sup> hat sie in Folge des Umstandes, dass das aus dem Cocain gewonnene Alkaloid Ecgonin, ohne mit der Benzoësäure verkuppelt zu sein, gänzlich wirkungslos ist, während dagegen auch andere in keiner Beziehung zum Cocain stehende Alkaloide durch Aufnahme der Benzoylgruppe in ihre Constitution cocainartige Eigenschaften gewinnen, dahin beantwortet, dass zur Hervorbringung von Anästhesie das Vorhandensein der Benzoylgruppe in der betreffenden Verbindung unbedingt nöthig sei. Ehrlich<sup>2)</sup> dagegen kommt zu der Ansicht, dass die anästhesirende Wirkung nur an gewisse Körper der Cocainreihe gebunden sei, und zwar an diejenigen, in denen der Ecgoninäther bestimmte Säureradiale aufgenommen hat, die man zweckmässig als anästheriphore bezeichnen könne.

Angeregt durch diese Untersuchungen kommen Einhorn und Heinz<sup>3)</sup> bei ihren Experimenten zu dem Ergebnisse, dass es ein geradezu charakteristisches Merkmal aller aromatischen Amidooxyester sei, locale Anästhesie zu erzeugen. Unter diesen Körpern wiederum ruft die vollkommenste Anästhesie ohne jedwede Reizerscheinungen der p. Amidom. Oxybenzoësäuremethylester, dem die genannten den Namen **Orthoform** beilegen, hervor. Es stellt ein weisses Pulver dar, in Wasser nur langsam und wenig löslich, worauf der grösste Vorzug desselben beruhe; denn damit sei es nur langsam resorbirbar, und es erfülle somit die Haupteigen-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1887. 107.

<sup>2)</sup> Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 1894, S. 1870.

<sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1897, 34.



schaft eines für Wunden, Geschwüre, Verbrennungen, Rhagaden, Excoriationen u. s. w. verwendbaren Local-Anästheticums; es anästhesire dieselben dadurch, dass es als nur wenig löslicher Körper an Ort und Stelle liegen bleibt und so beständig zur Einwirkung gelangt, in unbeschränkter Dauer. Ein fernerer Vorzug sei seine absolute Ungiftigkeit, und weiterhin wirke es energisch antiseptisch. Reizerscheinungen sollen in keiner Weise auftreten. In vollem Maasse bestätigt werden diese Angaben von Klausner.<sup>1)</sup>

Es lag nahe, auch diese Substanz, die vor Allem den grossen Vorzug voller Ungiftigkeit besitzt, auf ihre Verwerthbarkeit für die Infiltrations-Anästhesie zu prüfen.

In einer Concentration von 0,2 pCt ist es noch voll löslich, in einer solchen von 0,5 pCt. nicht mehr. Ein leichtes Erwärmen genügt aber, um die Lösung sofort herbeizuführen. Die Flüssigkeit färbt sich dabei gelb. Ebenso rasch wird durch Erwärmung volle Löslichkeit einer 1procentigen Concentration erzielt, doch fällt hierbei und bei höheren Procenten ein Theil des Orthoforms beim Erkalten rasch wieder aus, während eine Lösung von 0,5 pCt. klar bleibt.

Unsere Versuche liessen folgendes Verhalten erkennen.

Orthoform	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
144. 1 pCt. (erwärmt)	Ganz leichtes Injectionsgefühl	Volle, langanhaltende Anästhesie	
145. 0,5 pCt. (erwärmt)	Leicht schmerz- hafte Injection	Volle, langanhaltende Anästhesie	
146. 0,2 pCt.	Schmerzhaft brennende Injection	Sofortige volle Anästhesie	
147. 0,1 pCt.	Schmerzhaft brennende Injection	Bald volle Anästhesie	

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1897, 46.

Orthoform	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
148. Filtrat einer gesättigten Lösung	Injection leicht schmerzend	Sofortige volle Anästhesie	

in physiolog. Na Cl	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
149. 1 pCt. (erwärmt)	Leicht brennende Injection	Volle Anästhesie	
150. 0,5 pCt. (erwärmt)	Schmerzlose Injection	Volle Anästhesie, nach etwa 10 Min. wieder verschwunden	
151. 0,5 pCt. (kalt)	Schmerzlose Injection	Volle Anästhesie, nach etwa 10 Min. wieder verschwunden	

Das Filtrat gesättigter Lösungen ruft noch Injectionschmerz hervor. Verwendbar also würde, da in höheren Concentrationen bald eine Fällung stattfindet, nur eine 0,5procentige Lösung, durch Erwärmen und Wiedererkaltenlassen hergestellt, sein. In Wasser gelöst ist sie aber leicht schmerzhaft bei der Injection, in physiologischer Kochsalzlösung dagegen ruft sie volle Anästhesie ohne vorangehenden Injectionsschmerz hervor.

Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, dass solche Orthoformlösungen bei unvorsichtigem Erwärmen leicht, beim Kochen stets, schnell auch beim Aufbewahren, sich zersetzen, daher auch die Prüfungsergebnisse der Lösungen oft recht variabel sind. Aus diesem Grunde dürften Orthoformlösungen für den praktischen Gebrauch wohl kaum zu verwerthen sein.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest stammen in der letzten Zeit veröffentlichte Mittheilungen über ein neues Local-Anästheticum, das von v. Vá-mossy<sup>1)</sup> empfohlene **Anésin**<sup>2)</sup>, die etwa 1—2 procentige wässerige Lösung einer bekannten von Willgerodet dargestellten Verbindung des Trichlor-Pseudo-butylalkohols oder Acetonchloroforms.

Es soll das Anesin in Betreff seiner Wirksamkeit einer 2 procentigen Cocainlösung zur Seite gestellt werden können und dabei gänzlich frei von localer Reizwirkung und allgemeiner Giftwirkung sein. Von den daselbst angeführten Gutachten ist für uns von besonderem Interesse das von der chirurgischen Abtheilung herrührende, das anführt, bei Gewebs-Infiltration rufe das Anesin einmal keinerlei Vergiftungs-Symptome hervor, und weiterhin, die Anästhesie, auf die infiltrirte Stelle beschränkt, träte rasch ein und ihre Dauer komme etwa der durch das Cocain erzielten gleich. Die Infiltration selbst sei schmerzlos. Die Operationen werden nur in gesundem Gewebe ausgeführt, und nur in diesem will es auch v. Vá-mossy angewendet wissen, da nach seiner Meinung bei entzündlichen Processen die Einstiche und Injectionen wohl mindestens ebensolche Schmerzen wie die Incision selbst verursachen würden.

Wir kamen zu nachstehenden Ergebnissen.

(Siehe Tabelle Seite 533.)

Das Anesin ist also in der vorliegenden Form, wie es von der chemischen Fabrik Hoffmann-La Roche & Cie. in Basel geliefert wird, von leicht irritativer Wirkung bei der Injection. Die Anästhesie ist eine volle und langdauernde. Durch Kochen verliert es seine Eigenschaften völlig; es resultirt daraus der grosse Nachtheil mangelnder Sterilisationsfähigkeit, es sei denn, was aber unwahrscheinlich ist, dass die Lösung an sich steril sei und auch bleibe; eine Verdünnung lässt das Mittel gleichfalls nicht zu.

Ob sich das Anesin demnach seinen Platz in der Reihe

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 2. Sept. 1897.

<sup>2)</sup> Jetzt Aneson „Roche“ genannt.

Anesin (Aneson „Roche“)	Erscheinungen bei der Injection	Veränderungen der Sensibilität	Bemerkungen
152. 0,5 pCt.	Injection mit leichter, aber deut- licher Schmerz- empfindung	Sofortige volle Anästhesie, lang- andauernd; nach Verschwinden der- selben sind die Quaddeln längere Zeit schmerzhaft	Die Quaddel ver- grössert sich bald gleichmässig, ohne dass aber die An- ästhesie mit auf diese Zone über- ginge; sie ist auf das infiltrierte Gebiet beschränkt
153. 0,5 pCt. (bis zum Mo- ment des Kochens er- hitzt)	Injection mit leichtem Spannungsgefühl	Wie 152	
154. 0,5 pCt. (2 Minuten gekocht)	Aeusserst schmerz- hafte Injection, anhaltend	Es folgt nur eine recht un- erhebliche Herab- setzung der Em- pfindung	
155. 0,5 pCt. (zur Hälfte mit Wasser verdünnt)	Injection lebhaft schmerzend	Keine volle Anästhesie	

der Infiltrations-Anästhetica erhalten wird, möchten wir zum mindesten bezweifeln; kommt doch als ein weiterer schwerwiegender Grund gegen seine Anwendung der enorm hohe Preis desselben hinzu (50 ccm = 3 Mk.). Für die regionäre Anästhesie ist es nach den Untersuchungen des Herrn Dr. Braun nicht verwendbar. Den grösseren Widerstand, den ihm die Nervenstämme mit ihrem compakteren Gefüge bieten, kann es nicht in dem Masse überwinden wie den der freien Nervenendigungen.

Seine anästhesirende Kraft entspricht übrigens nicht, wie sein Erfinder meint, einer 2 procentigen, sondern einer etwa

0,1 procentigen Cocain- oder Eucaïn B - Lösung. Da auch diese Lösungen nur in absolut ungefährlichen Mengen gebraucht werden können, so hat das Mittel vor ihnen auch nicht den geringsten Vortheil.

---

Der Begriff eines „reinen Anästheticums“ muss sehr eng gefasst werden, enger als es bisher zumeist geschehen ist. Nicht auf die eintretende Anästhesie ist das Hauptgewicht allein zu legen, sondern es muss den durch die Injection gesetzten Alterationen zum mindesten die gleiche Beachtung geschenkt werden. Jede auch nur in geringem Grade reizende Lösung ist unbedingt zu verwerfen, soll der Effect der ganzen Methode nicht ein irrelevanter sein. Mit Recht haben wir deshalb für unsere Beobachtungen als Prüfungsobject ein äusserst empfindliches Gewebe gewählt, empfindlicher als die meisten übrigen des Körpers, sodass die für dasselbe gefundenen Resultate als vollwerthig verwendbar für Operationen in normal sensibeln Geweben gelten werden.

Wir müssen aber noch weiter gehen; denn in entzündetem hyperästhetischen Gewebe, das in der Praxis gerade häufig genug infiltrirt werden soll, ist zwar die erzielte Anästhesie bei Einwirkung gleicher Factoren eine gleich grosse wie in gesunden Geweben, es kommen aber die mit der Anästhesie verbundenen Irritationserscheinungen in hyperästhetischen Gebieten ungleich stärker zum Ausdruck. Es folgt daraus, dass bei der Wahl von anästhetisch wirkenden Flüssigkeiten besonders darauf Rücksicht genommen werden muss, dass alle irritativ wirkenden Factoren nicht nur verdeckt, übercompensirt, sondern nach Möglichkeit völlig ausgeschaltet werden müssen, damit nicht ungünstige Verhältnisse, wie die Hypersensibilität entzündeten Gewebes, ihre Reizwirkung auslösen können.

Aus den angeführten Gründen sind deshalb einmal alle Substanzen, die eine specifische, an sich alterirende Potenz haben (d. h. nach Ausschaltung aller sonstigen irritativen Momente), von vornherein ausgeschlossen (Bromkali), da diese ihre Wirkung, naturgemäss in jeder Concentration vorhanden,

unausschaltbar ist. Sie kann man als reine Anästhetica dolorosa bezeichnen; denn eine Anästhesia dolorosa können auch bestimmt concentrirte Lösungen von an sich indifferenten Stoffen hervorrufen. Verfehlt ist es daher, wenn die darüber veröffentlichten Arbeiten entweder die Substanz oder beliebig concentrirte Lösungen derselben nehmen und nun je nach dem Ausfall der Prüfung das Mittel als Anæstheticum dolorosum bezeichnen; denn nur nach Ausschaltung aller anderen irritirenden Momente (in einer den Körperflüssigkeiten annähernd isotonischen Concentration) kann eine Substanz daraufhin geprüft werden. Anderseits können aber auch die verschiedenartigen Lösungen und Concentrationen specifisch reiner Anästhetica irritirend wirken, wenn sich der Einfluss der physikalischen Verhältnisse der Lösung geltend macht. Es ist vor Allem die Quellung, die an sich eine Anaesthesia dolorosa hervorruft. Verfällt man nun in dem Bestreben, die Concentration auf das niedrigste Maass herabzusetzen, in den Fehler, die anästhesirende Potenz dieser Quellung mit zur Hülfe heranzuziehen, und dabei ihre gleichzeitige irritirende Wirkung durch die specifische Giftwirkung des Mittels übercompensiren zu lassen, so wird man stets mit der Möglichkeit zu rechnen haben, dass in geeigneten Fällen letztere als Begleiterscheinung der Anästhesie wieder zu Tage tritt. Bedenkt man ferner, dass Quellung nicht nur die sensibeln Nerven reizt, sondern sogar schwer die Gewebe schädigt, so ist es klar, dass in den verwendeten Lösungen als Agens nur die rein specifische Wirkung des Anæstheticums zur Geltung kommen darf; die Quellung ist auszuschalten. Es geschieht, wie früher ausgeführt, durch die Herstellung von den Körpersäften isotonischen Concentrationen. Unser Bestreben wird deshalb darauf hinauslaufen, dass die verwendete Lösung dieser Concentration möglichst nahe kommt. Da nun die meist in Frage kommenden Localanästhetica, wie namentlich das Cocain und Eucain, nur sehr wenig die osmotische Spannung ihrer Lösungsmittel verändern, ihre Verwendung aber gleichzeitig in zumeist äusserst niedrig concentrirten Lösungen stattfindet, so

wird diese geringe Menge an sich weit entfernt von dem Procentgehalt einer den Körperflüssigkeiten isotonischen Concentration sein. Wir können eine solche nun leicht durch den Zusatz eines indifferenten Salzes herstellen. Aus diesem Grunde wurde für unsere Versuche die 0,6procentige Kochsalzflüssigkeit als Lösungsmittel gewählt; mit gleichem Erfolge könnte man dazu natürlich die entsprechend concentrirte Lösung irgend eines anderen indifferenten Salzes nehmen.

Warum für praktische Zwecke dieser Zusatz von 0,6 pCt. Kochsalz zu einer 0,1procentigen Cocain- oder Eucainlösung nicht genügt, wurde bereits oben erörtert. Wir empfehlen deshalb, da nach dem Ergebniss unserer Untersuchungen nur ein Mittel, das Eucain B, dem Cocain in Bezug auf seine Nerven lähmende Wirkung und fast absolute Reizlosigkeit gleich kommt, ihm aber aus anderen Gründen überlegen ist, zur Infiltrationsanästhesie einzig und allein folgende Lösung:

Eucain B . . . . .	0,1
Kochsalz . . . . .	0,8
Wasser . . . . .	100,0

Einer solchen, jeder Zeit und beliebig oft auskochbaren, haltbaren Lösung fehlt jede quellende und damit gewebsschädigende Wirkung; nur das Eucain ist der anästhesirende Factor. Der Kochsalzzusatz hat also nicht den Zweck, den Schleich damit zu erreichen fälschlich glaubte, nemlich Anästhesie hervorzurufen, sondern dient nur dazu, auch unter ungünstigen Verhältnissen Irritations-Erscheinungen vermeiden und die specifische Wirkung des Anästheticums rein zur Geltung kommen zu lassen.

Naturgemäss hat sich die obige Lösung, die von Herrn Dr. Braun nun seit Monaten verwendet wird, besonders bei der Infiltration entzündeten Gewebes den Schleichschen Mischungen absolut überlegen gezeigt; sie wirkt auch hier, auf Körpertemperatur erwärmt, was von Wichtigkeit ist, völlig reizlos, rein lähmend. Weiter auf die praktische Anwendung der Infiltrations-Anästhesie einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Ich bedauere es, dass ich in derselben so häufig die mit verblüffender Sicherheit vorgetragenen und deshalb bisher auch offenbar von Niemandem nachgeprüften Ausführungen Schleich's über die theoretischen Grundlagen der Infiltrations-Anästhesie einer scharfen Kritik unterziehen musste. Von den dieselben behandelnden Kapiteln seines Buches ist eigentlich so gut wie nichts übrig geblieben. Das Verdienst aber, diese Fragen angeregt zu haben, die Infiltrations-Anästhesie ungefährlich und weiteren Kreisen zugänglich gemacht, ihre Technik vortrefflich ausgebildet zu haben, wird ihm Niemand streitig machen. Mit Recht wird man daher, auch wenn die Zusammensetzung der anästhetischen Lösungen zweckmässig geändert wird, die Infiltrations-Anästhesie stets mit seinem Namen verbinden. —

Zum Schluss sei es mir gestattet, der angenehmen Pflicht zu genügen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdocent Dr. Braun für die Anregung und die meiner Arbeit zugewandte stete Theilnahme, wie für die reiche Hülfe und Bereitwilligkeit, durch die er meine Untersuchungen förderte, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

## XXV.

### **Ist die progressive perniciöse Anämie als Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufzufassen?**

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. C. S. Engel, Berlin.

(Hierzu Tafel XIII.)

Seitdem Biermer<sup>1)</sup> im Jahre 1868 und noch specieller im Jahre 1872 die Aufmerksamkeit der Aerzte auf die pro-

<sup>1)</sup> Biermer, Tageblatt der 42. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Dresden 1868. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1872.