Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Wien.

Ueber nicht zündende Subkutaninjektion entzündlich wirkender Heilmittel.

Von Prof. H. H. Meyer und Dr. P. Freund.

Manche Heilmittel sind vom Verdauungskanal aus ganz unwirksam und müssen unter allen Umständen parenteral beigebracht werden. Andere werden zwar vom Darmkanal ganz oder teilweise unverändert resorbiert und können ihre Allgemeinwirkung ausüben; doch hängt Beginn, Verlauf und Grad der Wirkung wesentlich ab von den jeweiligen Resorptionsbedingungen und von dem Durchgang des resorbierten Stoffes durch die Leber. Ist die Resorption wegen Mageninsuffizienz oder Stauung in der Porta und Leber behindert, so kann die gewünschte Wirkung ungenügend sein oder ganz ausbleiben. Vom Rektum aus gelangen die im Einlaß beigebrachten Stoffe allerdings teilweise durch die Hämorrhoidalvenen unmittelbar in den großen Kreislauf und so zu verhältnismäßig sicherer und rascher Wirkung. Am sichersten aber wird dies durch parenterale Zufuhr erreicht, also durch subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion. Die intravenöse Einspritzung kann nur von geübter Hand an ruhig haltenden Kranken richtig ausgeführt werden und setzt außerdem das Auffinden einer geeigneten Vene für die perkutane Injektion voraus. Wo diese Bedingungen, wie bei Kindern, sehr fettreichen Kranken u. a., nicht erfüllbar sind, ist man zur intramuskulären oder subkutanen Injektion genötigt. Dieser Art der Zufuhr steht bei nicht wenigen Arzneistoffen der Uebelstand hindernd entgegen, daß sie örtlich mehr oder weniger stark reizen und an der Injektionsstelle aseptische Entzündung, Schmerz und Schwellung bis zu heftigster Phlegmone hervorrufen. Das gilt gerade von einigen sehr viel gebrauchten Mitteln, u. a. namentlich den digitalisartig wirkenden Glukosiden und Glukosidgemischen sowie vom Neosalvarsan.

Es schien uns daher der Mühe wert, zu versuchen, die örtlich entzündungserregende Wirkung solcher Arzneimittel zu beseitigen. Das gelingt nun in der Tat unter Zuhilfenahme lokalanästhesierender Stoffe, wie Novokain, Alypin, Stovain u. a.

Die wichtige Erfahrung, daß Lokalanästhesie eine örtlich bestehende Entzündung löschen oder wenigstens eindämmen kann, stammt bekanntlich von Spieß(1). Seine klinischen Beobachtungen hat der eine von uns vor längeren Jahren durch Herrn A. N. Bruce(2) einer experimentellen Analyse unterziehen lassen und dabei feststellen können, daß die Entzündung unter dem Einfluß eines Reizstoffes, wie z. B. des Senföls, nicht zustandekommt, solange die sensiblen Nervenendigungen und vermutlich zugleich mit ihnen die vasodilatatorischen Nervenendapparate in den kleinen Gefäßen des betroffenen Gewebes funktionsunfähig sind — sei es dauernd durch Degeneration, sei es vorübergehend durch örtliche Betäubung. Diese letztere Möglichkeit, eine Reizentzündung von vornherein zu verhüten, haben wir nun auch bei den erwähnten Arzneimitteln geprüft und am Tier und Menschen entsprechende Versuche angestellt. Sie haben zu sehr günstigen Ergebnissen geführt, über welche im Folgenden berichtet wird.

Strophanthin, Digitoxin, Cymarin, Scillaren und Digitalen rufen subkutan eingespritzt keine Entzündung hervor, wenn jeder Dosis eine entsprechende Menge Novokain, Alypin oder Stovain zugesetzt ist. Experimente in der gleichen Richtung mit Neosalvarsan — intramuskulär injiziert — ergaben, wenn dieser sehr labile Stoff durch ein besonderes Verfahren zuerst gegen Ausfällung und Zersetzung durch das Anästhetikum geschützt ist, ähnliche Resultate; doch sind darüber weitere Versuche noch im Gange, über die später berichtet werden soll.

A. Tierversuche: Eine erste Versuchsreihe hatte zu entscheiden, ob die genannten Heilmittel allein gegeben beim Tier zuverlässig Entzündung hervorrufen. Das war bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen nicht der Fall; bei Kaninchen, an denen bereits Holste(3) die durch Herzmittelinjektion entstehende Entzündung erprobt hat, trat zwar wiederholt, aber nicht mit Sicherheit eine lokale Reaktion auf. Eine solche zeigte sich auch dann nicht immer, wenn das Tier durch Vorbehandlung mit Natriumoxalat (Kalkentziehung) für das Auftreten von Entzündung sensibilisiert worden war. Erst am Hunde traten, wie das bereits P. Kaufmann(4) berichtet, nach — selbst streng aseptisch ausgeführter — Injektion kleinster Digitoxinmengen (0,0001 g) entzündliche Infiltrate auf.

In der zweiten Versuchsreihe wurden zugleich mit den entzündlich wirkenden Heilmitteln Anästhetika subkutan injiziert und zur Kontrolle eine gleiche Dosis Gift dem Hunde ohne Anästhetikum gleichzeitig an der entsprechenden Stelle der andern Körperhälfte eingespritzt. (S. Tabelle I.)

Diese Versuche zeigen also, daß bei Einspritzungen der genannten Heilmittel am Hunde 2–3 cg Anästhetikum die sonst hervorgerufene Entzündung hintanhaltend.

Adrenalin (0,0001 g) verhindert diesen Erfolg; es verzögert die Resorption so stark, daß die Anästhesie zu einem Zeitpunkt abgeklungen ist, in dem das reizende Heilmittel seine unverwünschte örtliche Wirkung noch entfalten kann.

Tabelle I.
Injektion entzündlich wirkender Heilmittel am Hunde mit und ohne Zusatz von Anaesthetikum.

Präparat	Zusatz	Versuchszahl	Ohne Lokalkreaktion	Mit Lokalkreaktion und zwar:	Kontrollversuch ohne Zusatz	Ohne Reaktion	Mit Lokalkreaktion
0,0001 g Digitoxin ¹⁾	—	3	—	3 × Infiltrat	—	—	—
1 ccm Scillaren . .	—	4	1	2 × Infiltrat 1 × Rötung	—	—	—
1 ccm Digipurat . .	—	4	1	3 × Rötung	—	—	—
1 ccm Digalen . . .	—	4	—	2 × Infiltrat 2 × Rötung	—	—	—
1/4 ccm Strophanthin	—	6	—	6 × Infiltrat	—	—	—
1 ccm Cymarin . .	—	3	1	2 × Infiltrat	—	—	—
Summe:		24	3	21	—	—	—
0,0001 g Digitoxin .	1 ccm 2% ige Novok. hydr.-Lösung	10	9	1 × Rötung	10	—	10 × Infiltrat
1 ccm Scillaren . .	0,03 Stovain. hydr. in 1 ccm	4	4	—	4	1	3 × Rötung
1 ccm Digipurat . .	0,03 Novokain. hydr. in 1 ccm	4	3	1 × Rötung	4	1	3 × Infiltrat
1 ccm Digalen . . .	0,02 Atyp. nitr. in 1 ccm	2	20	—	2	—	2 × Rötung
1/4 ccm Strophanthin	0,03 Novokain. hydr. in 1 ccm	12	11	1 × Infiltrat ²⁾	12	—	2 × Rötung 10 × Infiltrat
1 ccm Cymarin . .	0,03 Atyp. nitr. in 1 ccm	3	3	—	1	—	1 × Schwellung
Summe:		35	32	3	33	2	31

B. Klinische Versuche³⁾: Jeder Patient erhielt im allgemeinen nur eine Einspritzung. Zur Kontrolle wurde in zahlreichen Fällen dieselbe Dosis des Medikaments an der andern Körperhälfte ohne Anästhetikum injiziert, mit Ausnahme jener, bei denen die schwere entzündliche Reizung mit Sicherheit feststeht. Nur von Strophanthin und Cymarin, die bisher subkutan nicht gegeben werden konnten, und bei dem in die Praxis neu eingeführten Scillaren wurde in einigen Fällen die Heilwirkung durch wiederholte Injektionen am selben Patienten erprobt.

Es seien zunächst einige Vorsichtsmaßregeln vorausgeschickt, die erfüllt sein müssen, damit beim Patienten die entzündliche Reaktion verhindert wird:

1. Intrakutane Quaddeln müssen sorgfältig vermieden werden, weil in ihnen die Resorption so verlangsamt ist, daß nach Abklingen der Anästhesie noch Entzündung auftritt; auch soll aus dem gleichen Grunde in ödematösem Gebiet nicht injiziert werden. Die Injektionsnadel darf vor dem Einstich mit der Injektionsflüssigkeit nicht in Berührung kommen.

2. Adrenalinzusatz schadet gleichfalls durch Resorptionsverlangsamung; die käuflichen Novokain-Adrenalinampullen sind daher ungeeignet.

3. Injektion in die Nähe von Nervenstämmen ist zur Vermeidung von Neuralgien peinlichst zu vermeiden. Weit aus am günstigsten erwies sich in dieser Hinsicht subkutane Einspritzung im oberen, äußeren Quadranten des Gesäßes.

4. Patienten mit multipler Sklerose, Neuritiden, Hemiplegiker auf der gelähmten Seite reagieren auf die Injektion trotz des Anästhetikums oft mit Entzündung. Es scheint sich hierbei um den Ausfall eines hemmenden Einflusses der nervösen Zentren zu handeln. (Zu diesem Punkt siehe auch F. B. Hoffmann⁵⁾, F. A. Kaufmann u. M. Winkel⁶⁾.) Die Methode ist daher bei diesen Kranken nicht anzuwenden.

5. Wenn es auch überflüssig sein mag, sei der Vollständigkeit halber erwähnt, daß Novokain zur Sterilisation nur kurz aufgekocht werden darf; es zersetzt sich sonst unter Braunfärbung und hat geringere Wirksamkeit.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Zu dieser Tabelle sei noch bemerkt: Digalen (Hoffmann-La Roche) reizt das menschliche Gewebe auch ohne Anästhetikum relativ wenig. Digipurat (Knoll) und Diginorgin (Norgine) werden durch das Anästhetikum ausgefällt; ihr geringer Dispersitätsgrad bewirkt dann Resorptionsverlangsamung, die die Anästhesie überdauern und so doch noch Entzündung bewirken kann. Scillaren (Sandoz) wurde auch therapeutisch angewendet (1—2 Ampullen tgl.) bis zum Eintreten der Bradykardie usw. und zeigte auf Diurese usw. den bekannten günstigen Einfluß der Scillapräparate. Cymarin (Bayer) erwies sich auch bei subkutaner Injektion als ein wertvolles Herzmittel in jenen Fällen, in welchen man mit Digitalis nicht ausreicht. (Jeder 2. Tag eine Ampulle.)

Die größte Anzahl klinischer Versuche wurde mit Strophanthin (Boehringer) vorgenommen. Es ergab sich nun, daß Stro-

Tabelle II.
Injektion entzündlich wirkender Heilmittel mit Zusatz von Anaesthetikum an Patienten.

Präparat	Zusatz	Versuchszahl	Ohne Lokalkreaktion	Davon mit Lokalkreaktion	Kontrollversuch ohne Anaesthetikum	Ohne Lokalkreaktion	Mit Lokalkreaktion
1 ccm Scillaren . .	1 ccm 2% ige Novokainlös. ¹⁾	2	—	1 × Rötung 1 × Schwellung	2	—	2 × Schwellung und Rötung
1 ccm Scillaren . .	1 ccm 5% ige Novokainlös.	44	38	4 × Schwellung 2 × Rötung ²⁾	22	4	18 × Rötung und Schwellung
1 ccm Digalen . . .	1 ccm 5% ige Novokainlös.	3	3	—	1	—	1 × Rötung
1 ccm Digipurat . .	1 ccm 5% ige Novokainlös.	17	11	4 × Rötung 2 × Infiltrat ³⁾	10	1	9 × Rötung und Schwellung
1 ccm Diginorgin . .	1 ccm 5% ige Novokainlös.	4	1	2 × Rötung 1 × Infiltrat	1	—	1 Infiltrat
2 ccm Cymarin . .	1 ccm 5% ige Atylinlösung ⁴⁾	5	5	—	1	—	1 großes Infiltrat
1/4—1 ccm Stroph.	1 ccm 5% ige Novokainlös.	63	55	5 × Infiltrat ⁵⁾ 3 × Rötung	—	—	—
Summe:		138	113	25 ⁶⁾	37	5	32

phanthin mit Novokain. hydrochlor. oder Atylin. nitric. unter den oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln ohne jede Lokalkreaktion subkutan gegeben werden kann. Aus der Zahl der Beobachtungen der klinischen Wirkung der subkutanen Strophanthininjektion sei der Kürze halber nur folgender Einzelfall mitgeteilt:

Karl K., 50 Jahre, Mesoartitis luica und Aorteninsuffizienz, ausgedehnte Oedeme, Dyspnoe, Puls um 120, unregelmäßig, schon vorher wochenlang erfolglos behandelt. Das folgende Diagramm zeigt den Einfluß der 10 subkutanen Strophanthininjektionen auf die Diurese:

Die Injektionen wurden vom 31. III. bis 18. IV. 1922 jeden zweiten Tag gegeben, zuerst 1/4, dann 1/2, dann 1 mg Strophanthin; vor kürzeren Zwischenpausen und rascherem Ansteigen mit der Dosis ist zu warnen. Am Ende der 18tägigen Kur waren die Oedeme vollständig geschwunden, der Puls 72, nur noch zeitweise unregelmäßig. Die subjektiven Beschwerden: Schmerzen, Schlaflosigkeit und Husten waren beseitigt.

Zusammenfassung. 1. Digalen, Digipurat, Scillaren, Cymarin und Strophanthin lassen sich nach Zusatz von Anästhetika reizlos subkutan injizieren.

2. Die Indikationsstellung für die Therapie mit Cymarin und Strophanthin wird bedeutend erweitert, ihre Anwendung erleichtert.

1. M. m. W. 1906. — 2. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. — 3. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. — 4. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1887. — 5. Zschr. f. Biol. 1920. — 6. Kl. W. 1922.

¹⁾ 0,1 ccm einer Lösung von 0,03 Digitox. crystallisat. Merck auf 12 ccm absol. Alk und 18 ccm Aqu. dest. — ²⁾ Intrakutane Quaddel. — ³⁾ Die Gelegenheit zur Ausführung der Injektionen an Patienten verdanken wir dem Entgegenkommen der Leiter der II. Medizinischen Klinik, Prof. Dr. F. Chvostek, der Herzstation, Prof. Dr. Kaufmann, und der Klinik für Dermatologie und Syphilidologie, Prof. Dr. Riehl.