X.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

24. Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyreticis, Opiumalkaloiden und Salzen.

Von

H. Rhode.

(Mit 3 Kurven im Text.)

I. Einleitung.

Bisher ist es noch ungeklärt, was das Wesen der sogenannten antiphlogistischen Wirkung in entzündetem Gewebe ist. Seit langem aber ist bekannt, daß der bei Entzündungen auftretende Schmerz besser durch die antiphlogistischen Mittel (Antineuralgica) als etwa durch Morphinum zu lindern ist. Der Gedanke liegt nahe, daß hierbei eine elektive Wirkung auf sensible Nervenelemente im Entzündungsgebiet mitbeteiligt sein könnte. Eine Stütze dieser Ansicht würde es sein, wenn den Antineuralgicis (den Stoffen der Antipyrin-Gruppe, dem Chinin, Atophan, der Salizylsäure) eine lokalanästhetische Wirkung zugesprochen werden könnte und diese quantitative Beziehungen zu ihrer antiphlogistischen Wirkung erkennen ließe. Unter diesem Gesichtspunkte schien es erwünscht, die lokalanästhetische Wirkung der bekanntesten Antipyretica zu untersuchen und sie mit den typischen Lokalanästheticis und anderen schmerzstillenden Mitteln zu vergleichen.

Als Versuchsobjekte zur Bestimmung der anästhetischen Wirksamkeit wurden vielfach Tiere benutzt. U. a. sind von Kobert folgende Methoden als besonders geeignet bezeichnet worden: Die Untersuchung an der Interdigitalhaut des dekapitierten Frosches unter Ausschaltung des Gefäßsystems, der Conjunctiva oder einer leicht zugänglichen Mucosa der üblichen Laboratoriumstiere, sowie die subkutane Injektion am Tier. Als

Indikator für das Eintreten einer Wirkung diene das Verschwinden der Reflexe. Akil Moukhtar (13) benutzte zu seinen Versuchen Meer-schweinchen, denen er an der Stelle ihrer stärksten Reizbarkeit, nämlich in der lumbodorsalen Gegend, subkutane Injektionen applizierte. Durch ganz leichtes Berühren der Rückenhaut an den gestutzten Haaren erzeugt man Reflexbewegungen des Hautrückennuskels, die bei genügender Wirk-samkeit des injizierten Mittels abgeschwächt oder aufgehoben werden. Andere Autoren schöpfen ihre Ergebnisse aus Erfahrungen der Praxis. Wie sehr diese oft von Auto- oder Heterosuggestion abhängen und des-halb in ihrem Resultat von dem des Experimentators differieren, wird schon von Wiki gebührend betont. In einer längeren Arbeit stellte dieser Autor annähernd sämtliche bisher untersuchten Stoffe zusammen, von orga-nischen Stoffen: Opiate, Antipyretica, Kokaingruppe, Herzmittel und viele andere Pflanzenextrakte; von anorganischen Substanzen: Salze (Sulfate, Nitrate, Chloride, Borate, Bromate und Karbonate und Bikarbonate), Hydro-xyde und Säuren. Alle Untersuchungen wurden in der oben erwähnten Weise an Meerschweinchen ausgeführt. Es läßt sich denken, daß die Ver-abfolgung hoher Dosen wirksamer Mittel zwar eine auffällige Herabsetzung der Empfindung erzielte, daß aber diese Methode nicht ausreichte, um schwache Wirkungen an sich schwach wirksamer Substanzen oder geringer Dosen zu demonstrieren. Fast unmöglich aber war es, eine Wirkung fest-zustellen, wenn diese nur eine qualitative war, d. h. wenn etwa nur die Wärme-Kälteempfindung abgeschwächt war, während die übrige Sensibi-lität völlig intakt war. Hinzu kommt noch das unsichere Moment, daß durch die Reizbarkeit und Überempfindlichkeit des durch die Injektion und sonstige Behandlung geängstigten Tieres gegeben ist. Hieraus er-klären sich auch z. T. die noch herrschenden Widersprüche verschiedener Autoren.

Nur spärlich sind die Mitteilungen über experimentelle Untersuchung von Lokalanästhetics an Menschen. Versuche in der Ausdehnung, wie sie an Tieren unternommen wurden (Wiki 18), sind aus begreiflichen Gründen an Menschen überhaupt nicht ausgeführt. H. Braun (1) (Zwickau) hat in seinem Buche »Die Lokalanästhesie« unter Zufügung ausführlicher Literaturangaben die bisher an Menschen angestellten Versuche eingehend besprochen. Bei seinen eigenen Versuchen, die er vor allem mit Kokain und Novokain anstellte, bediente er sich der Quaddelbildung durch sub-epidermale Injektion. Als Anzeichen einer sensibilitätslähmenden Wir-kung diene ihm das Verschwinden oder die Abschwächung des Schmerz-sinnes, bei geringerer Wirkung die Abstumpfung des Temperatursinnes. Bei seinen Versuchen benutzte Braun, wie die übrigen Autoren es auch bereits getan hatten, dem Gewebe isosmotische Lösungen. War die zur Injektion bestimmte Menge kleiner als die der isotonischen Konzentration entsprach, so wurde die Lösung durch Auffüllung von physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung isotonisch gemacht. Bei Anwendung höherer Konzentrationen fand er, daß Gewebsschädigungen im Sinne einer Schrump-fung auftraten, die an sich schon geeignet waren, die normale Sensibilität herabzusetzen, ohne daß es nötig gewesen wäre, ein an sich wirksames Mittel zu benutzen (Schrumpfungsanästhesie); ähnlich fand er bei Gebrauch hypotonischer Lösungen Gewebsbeeinträchtigungen im Sinne der Quellung,

die ebenfalls wieder an sich eine Abstumpfung der Empfindung bedingten (Quellungsanästhesie).

Ich selbst schloß mich dem Vorgehen von Braun an, wobei ich größtenteils an mir selbst experimentierte. Nur zum geringen Teil stellten sich auch andere Personen in den Dienst der Sache.

II. Versuchsmethodik.

Vor Anstellung der Versuche war es zunächst nötig, sich über mancherlei Fehlerquellen, die sich zumal bei Selbstversuchen ergeben mußten, klar zu werden und soweit angängig, sie abzustellen. Als besonders störend schien vor allem die eigene Suggestibilität, die noch dadurch gesteigert wurde, daß der den Versuch Ausführende mit der Wirkung vertraut war und sich schon vorher psychisch auf das Erleiden eines Schmerzes oder das Aufheben desselben einstellen mußte; diese psychische Beeinflussung mußte sich bei der Prüfung des Effektes bemerkbar machen, indem bei Erwartung eines Schmerzes die Neigung zur Anwendung schwächerer Prüfungsreize, bei Voraussicht einer Anästhesie mechanisch stärkere Reize zu erwarten waren. Zum Teil konnte diesem Übelstande dadurch abgeholfen werden, daß ich mir numerierte unbekannte Lösungen injizierte, und erst nach vorurteilsfreier Prüfung die Substanz aus der Numerierung rekonozitierte. Eine andere Schwierigkeit bot die Tatsache, daß die Reizbarkeit für die sensiblen Nerven an sich schon in sehr breiten Grenzen schwankt. Bereits E. G. Martin, G. M. Grace und I. H. Mc Guire (11) haben auf Grund sehr exakter Versuche (Prüfung der Sensibilität ohne irgendwelche Medikation und nach Verabreichung von 0,03–0,09 g Azetphenetidin) auf die Variationsbreite der sensiblen Reizschwelle bei verschiedenen Individuen, wie auch derselben bei verschiedenen Zeiten aufmerksam gemacht. So fanden diese Forscher bei demselben Versuchsobjekt, einem Studenten, zwischen 9 und 10 Uhr morgens beträchtliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf äußere Hautreize, und zwar ein Steigen des Schwellenwertes; bei einem anderen Individuum ein Fallen desselben; oft bessere Wirkung bei höheren Dosen, oft aber auch bei höheren Gaben geringere Wirkung. Aus diesen Gründen schien es mir geraten, vor jeder Injektion erst die normale Sensibilität zu prüfen, um so bei Kenntnis derselben ein besseres Urteil über das anästhetische Mittel zu gewinnen. Selbstverständlich mußte auch ein allzu langes Experimentieren an ein und derselben Stelle vermieden werden, wenn man ungenaue Resultate vermeiden wollte, da der Organismus sich ziemlich schnell an die Reize gewöhnt und bei darauf gerichteten Untersuchungen gefunden wurde, daß derselbe Reiz-

grad zu Anfang des Versuches deutlicher empfunden wurde als am Schluß der Prüfung. Um dieser Ermüdungswirkung zu entgehen, glaubte ich, wenn zu Vergleichszwecken und auch sonst mehr Injektionen gemacht werden mußten, besser zu tun, die Einspritzungen möglichst schnell nebeneinander als zeitlich hintereinander zu machen. Die etwa eintretende Anästhesie zu erkennen, bereitet keine Schwierigkeiten, nicht so leicht aber war eine geringe Hypästhesie gegenüber dem normalen Empfinden abzugrenzen; denn hier konnte die Autosuggestion besonders irreführend wirken. Das Bestreben ging nun dahin, genauer meßbare und besser abstufbare Reize als es etwa Berührungen, Nadelstiche usw. darstellten, auf die Hautquaddel zu applizieren und diese Applikation möglichst frei von Selbstbeeinflussung vorzunehmen. Als sehr gute Methode zur Erzeugung von feinsten Minimalreizen benutzten die oben genannten drei Pharmakologen ebenso wie Macht, Johnson und Bollinger (10) elektrische Schläge, die sie in ihrer Stärke variieren konnten. Ich selbst bediente mich folgender Anordnung: Eine Stecknadel wurde an ihrem Kopfende mit einer zur Nadel senkrecht stehenden Tragfläche aus steifem Papier armiert. Die Tragfläche war befähigt, bis zu 200 g aufnehmen zu können. Die Nadel mit der Kopfplatte wurde dann durch eine perforierte Membran, z. B. ein Drahtnetz, gesteckt, so daß sie auf der Spitze von unten nach oben gehoben werden konnte. Das ganze wurde dann etwa 25 cm oberhalb der Tischkante an einem Gestell befestigt. Der auf seine Sensibilität zu untersuchende Hautabschnitt wurde dann gegen die Nadel gehoben. Das Heben geschah sehr langsam und gleichmäßig, dabei hob sich der betreffende Körperteil (Unterarm) nicht aktiv, sondern wurde passiv von der unterstützenden Hand der Nadelspitze entgegengeführt. Die Dauer des Hebens dauerte für 20 cm annähernd 10 Sekunden. Es wurde gehoben, bis die Nadel samt ihrem Obergestell infolge des Druckes der gehobenen Hautpartie sich in senkrechter Richtung von ihrer Unterlage erhob. In anderen Fällen leistete das sich mit der Spitze auf den ruhenden Körper senkende Gestell die gleichen Dienste. Durch Beschwerung der Tragfläche mit den verschiedensten Gewichten konnte der Grad des mechanischen Reizes beliebig abgestuft werden. Unzweifelhaft wird durch diese Art der Untersuchung ein gut Teil Suggestion ausgeschaltet; denn bei dieser so einfachen Anordnung war es oft genug möglich, bei Augenschluß zu prüfen und das Ergebnis erst nach dem Heben durch Öffnen des Auges festzustellen, nämlich, ob z. B. die Nadel gehoben und der dabei entstandene Druck überhaupt nicht empfunden war oder ob ein zur Empfindung gekommener Schmerz durch Be-

rührung der intakten oder der mit der Injektion vorbehandelten Hautstelle entstanden war und so ferner. Hin und wieder mal wurde auch als sehr feiner Reiz zur Erkennung der Gefühlszone die Tatsache herangezogen, daß die Hauthaare einzeln bei Berühren und Heben gegen den Strich bei geschlossenen Augen und bei einer gewissen Aufmerksamkeit eine Berührungsempfindung auslösen (vgl. v. Frey 2). Ein Berühren des einzelnen Haares in Richtung des Schaftes löste (bei mir) keine oder nur ungenaue Empfindung aus; in dieser Richtung kam meist nur ein Berühren mehrerer Haare zum Bewußtsein. Es kommt bei diesem Versuch auf eine gewisse Geschwindigkeit an, ganz langsames Beugen und Strecken des Haares ruft keine Empfindung hervor, es sei denn, man ließe das Haar rasch in seine Normalhaltung zurückschnellen. Eine nur entfernte Analogie hat dieser Versuch mit dem bereits erwähnten von Moukhtar (13), bei dem das Berühren der Haare den Hautmuskelreflex spielen ließ. Die Prüfung des Temperatursinnes beschränkte sich nur auf das Erkennen grober Unterschiede von warm und kalt. Wegen der allgemein bekannten Ungenauigkeit der Temperaturempfindungen an verschiedenen Körperstellen hielt ich eine genauer graduierte Untersuchung für überflüssig, vor allem aber auch deshalb, weil der Temperatursinn meist komplett gelähmt war.

III. Kontrollversuche.

Nach diesen Vorüberlegungen begann ich mit den eigentlichen Versuchen, und zwar prüfte ich zunächst die eigene normale Sensibilität. Die an zwei nacheinander folgenden Tagen angestellten Versuche ergaben folgendes Resultat:

Versuch 1.

Zeit	Belastung	Wirkung bei langsamem Erheben des Unterarms mit der unterstützenden Hand gegen die Nadel
6. V. 1920 10 ^h 00' a. m.	Nadel + 0 g	Keine oder nur undeutliche Berührungsempfindung, wenn ein Haar mitgetroffen. Deutlichere Empfindung im mittleren Drittel der Unterarmbeuge-seite.
	1 g	Deutliche, aber schwache Berührungsempfindung.
	2 „	Etwas stärkere Empfindung.
	3—5 „	Deutliche Berührung und Druckempfindung. Kein Schmerz.
	10 „	Stärkere Druckempfindung, kein Schmerz.
	20 „	Überall starkes Druckgefühl, an der radialen Unterarmkante leichter Schmerz.

Zeit	Belastung	Wirkung bei langsamem Erheben des Unterarms mit der unterstützenden Hand gegen die Nadel
10 ^h 30' a. m.	50 g	Deutlicher, aber geringer Schmerz, am meisten auf der Beugeseite: Radiale Kante oben.
	100 >	Starker Schmerz, an der radialen Kante besonders stark.
	200 >	Überall starker Schmerz.
	NB. Am schwächsten war immer die Streckseite empfindlich und hier die untere Hälfte.	
	Berühren eines Härchens gegen den Haarstrich bei geschlossenen Augen wird gut und deutlich wahrgenommen, mit dem Haarstrich undeutlich, auf der Streckseite gar nicht.	

Versuch 2.

Zeit	Belastung	Wirkung auf Unterarm
7. V. 1920 8 ^h 00' a. m.	Nadel + 0 g	Keine Empfindung, undeutlich an der radialen Kante oben.
	1 g	Überall deutliche Berührungsempfindung, Druckempfindung auf der Beugeseite nicht vorhanden aber stärkere Empfindung.
	2 >	Deutliche Berührungsempfindung, Druckempfindung auf der Beugeseite.
	3 >	Leichte Schmerzempfindung auf der Beugeseite.
	5 >	Streckseite: Druckempfindung, Beugeseite ganz leichter Schmerz.
	10 >	Streckseite ganz leichter Schmerz, Beugeseite mittlerer Schmerz.
	20 >	Unwesentliche Steigerung gegenüber 10 g Belastung.
	50 >	Mittlerer Schmerz, unten etwas stärker.
	100 >	Starker Schmerz überall.
3 ^h 00' p. m.	Haarversuch	Berühren gegen Strich deutliche Empfindung, mit Strich undeutliche.

Mehrere an verschiedenen Tageszeiten wiederholte Untersuchungen ergaben annähernd gleiche Resultate. Nur einmal wurde 1 g Belastung überall als nicht empfunden gebucht. Im übrigen blieb die Sensibilität innerhalb der gefundenen Grenzen schwankend, an korrespondierenden Körperstellen annähernd gleich. Eine an sich verständliche und zu erwartende Erhöhung der Reizschwelle am Arm konnte ebenfalls festgestellt werden. Zu den Versuchen benutzte ich hauptsächlich beide Unterarme und auf Grund obiger Ergebnisse und anderer Versuchsreihen konnte festgestellt werden, daß im vor-

liegenden Falle die obere Hälfte des Unterarms auf der Streckseite am konstantesten ohne große Schwankungen dieselbe Empfindlichkeit der Intensität zeigte, während auf der übrigen Hautbedeckung des Unterarms an verschiedenen Stellen gegenüber dieser als hyper- und hypästhetisch zu bezeichnende Zonen zur Beobachtung kamen. Eben diese gleichsensiblen Hautpartien benutzte ich auch zur Prüfung auf anästhetische Wirkung. In Anlehnung an die Braunschen Versuche injizierte ich verschiedene anisotonische Lösungen von Aqua destillata bis zu 10% Kochsalzzusatz steigend. Die Lösungen waren kurz vor dem Versuch vorbereitet, die verschiedenen Injektionen wurden sofort nebeneinander ausgeführt.

Vorversuch 3a.

Prüfung der Streckseite des Unterarms obere Hälfte.

Belastung	Wirkung
1 g	Leise, aber überall deutliche Berührungsempfindung.
20 >	Leichtes Unbehagen.
50 >	Schmerzempfindung.
100 >	Sehr heftiger Schmerz.
Haarversuch	Deutliche Empfindung bei Berühren gegen den Strich, sonst undeutlich; Anrühren mehrerer Haare mit dem Strich deutlich empfunden.

Versuch 3b.

Injektion von	Wirkung
Aqua destillata 0,2 ccm	Gleich während der Injektion äußerst heftiger Schmerz (Quellungsschmerz), der aber nach 20 Sekunden völliger Anästhesie Platz macht. Kälte und Wärme werden nicht mehr als solche empfunden, eine Belastung von 100 g nur als Druck. Nach 15 Minuten leichte Abschwächung der Anästhesie. Vorübergehend wird 15 g Wasser als lauwarm, 40 g Wasser als geringer warm empfunden. Einige Minuten später wurde warm und kalt wieder richtig unterschieden, nach 30 Minuten noch Unterschiede im Haarversuch, nach 35 Minuten wieder normale Sensibilität. An der Quaddel nichts Auffälliges zu bemerken, bleibt noch längere Zeit nach Schwund der Anästhesie bestehen.
0,2% NaCl 0,2 ccm	Ganz kurzer, aber heftiger insektenstichtartiger Schmerz, dann Anästhesie für alle Empfindungsqualitäten. Ebenfalls die vorher geschilderte paradoxe Temperaturempfindung kurz vor Schwund der Anästhesie. 50 g nach 15 Minuten noch nicht als Schmerz empfunden. Quaddel wie oben, bleibt länger bestehen. Zuerst Schwinden der Tast-, dann der Schmerz- und schließlich der Temperaturempfindung. Wirkungsdauer 20 Minuten.

Injektion von	Wirkung
0,5% NaCl 0,2 cem	Injektion schmerzlos, keine nachweisbare Beeinträchtigung der Sensibilität, nur Haarversuch leicht positiv, Quaddel schwindet schneller.
0,9% NaCl 0,2 cem	Kein Injektionsschmerz, außer einer undeutlichen Abschwächung in der Intensität der einzelnen Temperaturempfindungen keine Wirkung. Quaddel schnell schwindend.
2% NaCl 0,2 cem	Wirkung wie bei der Injektion von 0,5% NaCl.
5% NaCl 0,2 cem	Injektionsschmerz sehr heftig. Brennen in der Haut, Berühren der Haare löst eine hyperästhetische Empfindung aus. Erst nach 1—2 Minuten Anästhesie, die ziemlich lange anhält. Quaddel im Zentrum weiß, von einem wässerig-exsudativen Saum umgeben. Anästhesie infolge der Gewebsschädigung länger anhaltend, noch nach 1½ Stunden Unempfindlichkeit gegen Belastung von 100 g.
10% NaCl 0,2 cem	Kaum erträglicher Schmerz nach der Injektion (Schrumpfungsschmerz). Berühren der Haare schmerzzerregend. Hyperästhesie der Haut nach 2 Minuten. Anästhesie der Quaddel, in der Umgebung besteht Hautkribbeln fort bei entzündlicher Rötung. Quaddel wie bei 5%iger NaCl-Lösung. Nach 2—3 Stunden noch Anästhesie im Quaddelzentrum festzustellen, auch Hautrötung noch vorhanden, Quaddel nach 3 Stunden nicht mehr weiß, Haare im Quaddelbereich schmerzlos und leicht auszuziehen, da durch die Schrumpfungsnekrose die Haarwurzeln zerstört sind. In den nächsten Tagen entzündliches Infiltrat mit Bläschenbildung. Abheilung unter Krustenbildung und oberflächlicher Narbe.

Nach der Injektion von 0,5, 0,6, 0,8, 0,9, 1,5%iger NaCl-Lösung, die gleichzeitig eingespritzt wurde, um zu sehen, wie weit noch Unterschiede in der Wirkung der an sich indifferenten Konzentrationen vorhanden seien, zeigte sich nur bei 0,5 und 1,5% ein ganz schwaches brennendes Gefühl, geringe Hypästhesie gegen Wärme, Unempfindlichkeit gegen Haarberührung. Die deutlichere Wirkung, die nur 3—5 Minuten anhielt, zeigte die 0,5%ige NaCl-Lösung. Bei den übrigen Quaddeln war keine Änderung der Sensibilität festzustellen.

Die Versuche bestätigen voll und ganz die Erfahrungen Brauns und anderer, nämlich daß die hypo- und hypertonen Lösungen von isotonisch unwirksamem Kochsalz nach anfänglicher Reizung eine Herabsetzung oder Lähmung der Sensibilität bewirken. Die anfängliche Reizung und die folgende Anästhesie sind proportional der Entfernung von der

isotonischen Konzentration. Die Wirkungen beginnen etwa bei dem halben und doppelten Werte des normalen osmotischen Druckes deutlich zu werden. Abgesehen von der Tatsache, daß ich einmal bei tieferliegender Reizschwelle bei 0,5 und 1,5% noch einen, wenn auch undeutlichen Unterschied in dem Effekte fand, lag doch bei mir in den meisten Versuchen die unempfindliche Zone zwischen 0,5 und 2% NaCl; nach Braun zwischen 0,55—2,5%; Akil Moukhtar fand bei seinen Versuchen am Tier einen Spielraum zwischen 0,4 und 2% NaCl. Im allgemeinen fand ich eine längere Wirkung der einzelnen Lösungen, da ich bis zur vollkommenen Wiederkehr der Sensibilität untersuchte, während Braun nur die grobe Anästhesie maß; über die merkwürdigen Falschempfindungen der Temperatur am Schlusse der Anästhesie fand ich bei ihm nichts. Ringerlösung ergab mir dasselbe Resultat. Man kann deshalb mit Braun sagen, daß Substanzen, die nur in anisotonischen Lösungen Sensibilitätslähmung hervorbringen, nicht als spezifische Anästhetika zu bezeichnen sind; denn die Schrumpfungs- und Quellungsanästhesie (Braun, Schleich) sind nur ein Ausdruck der physikalischen Veränderungen, die das Gewebe durch anisomotische Lösungen erleidet. Bringt dagegen eine Substanz in isomotischer Konzentration zur Gewebsflüssigkeit eine empfindungslähmende Wirkung hervor, so ist diese Wirkung auf die chemische Eigenschaft des Mittels zu beziehen und dann als Lokalanästhesie zu bezeichnen.

Da mir daran lag, die zu untersuchenden Stoffe bis herab zu ihrer Wirkungsschwelle zu prüfen, mußte ich die hypotonischen Lösungen durch NaCl-Zusatz entsprechend ergänzen und sie so zu isotonischen machen, denn nur so ist die untere Wirkungsgrenze festzustellen. Daneben habe ich dann gleichzeitig die gleichprozentige hypotonische Lösung zum Vergleich mit der isotonisch gemachten untersucht. In diesem Falle addiert sich zu der Wirkung des Anästhetikums die Quellungswirkung der Hypotonie hinzu; gleichzeitig wird infolge der Gewebsschädigung die Resorption verlangsamt und demnach die Wirkung verlängert. Bei jedem einzelnen Mittel wurde die ganze Versuchsreihe gleichzeitig durch unmittelbar aufeinanderfolgende Injektionen vorgenommen.

Die isotonische Konzentration bestimmte ich folgendermaßen: Da äquimolekulare Lösungen bei fehlender oder gleicher Dissoziation denselben osmotischen Druck (und den gleichen Gefrierpunkt) haben, berechnete ich das Molekulargewicht und setzte es in Beziehung zu dem des Kochsalzes. Eine Schwierigkeit dabei war die Dissoziation der Alkaloidsalze; da ihre Größe unbekannt war, berechnete ich Lösungen, bei denen die Dissoziation gleich 0 und gleich 100% angenommen war. Diese Lösungen, wie auch andere, deren Konzentration dazwischen oder auch darüber und darunter lag, brachte ich mit gewaschenen Blutkörperchen zusammen. Die Konzentration, bei der Hämolyse nicht eintrat oder am längsten ausblieb, hielt ich für die isotonische. War dagegen die Substanz schon an sich hämolysierend, so legte ich die gefundene Dissoziation für

nichthämolisierende chemisch ähnliche Salze der Berechnung zugrunde. Zu den ersten Versuchen dieser Art hatte ich Blutkörperchen verschiedener Tierarten, die gerade zur Verfügung standen, benutzt. Da aber hierbei quantitative Unterschiede auftraten, was übrigens nach den Erfahrungen Höbers und anderer zu erwarten war, prüfte ich noch einmal einheitlich alle Salze mit Schweineblut durch. Die in der Arbeit enthaltenen Daten beziehen sich also auf die Veränderungen, die $\frac{1}{2}$ cem 10% Aufschwemmung nicht gewaschener Blutkörperchen vom Schwein in 10 cem der zu untersuchenden Lösung bei Zimmertemperatur erleidet. — Zur Aufschwemmung der roten Blutkörperchen wie auch zur Ergänzung verdünnter Lösungen der Substanzen fand ich für meine Zwecke nur Kochsalz oder Ringersches Salzgemisch passend, da ich fand, daß andere Substanzen: Rohrzucker, Dextrose und Mannit gleichsinnig die Wirkung selbst sehr schnell und energisch wirkender Hämolytika hemmten oder aufhoben. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen Handovskys (6), der für Saponinhämolyse, sowie Lugers (9), der für Chininhämolyse die Gegenwart von Kochsalz unentbehrlich fand. Braun ermittelte die Isotonie durch Bestimmung der Konzentration, die den Gefrierpunkt des Blutes $-0,56^{\circ}$ hatte. Bekanntlich wirken an roten Blutkörperchen auch leicht hyper- und hypotonische Lösungen nicht sofort lösend, wie auch ich beobachtete; somit bestand eine Analogie zu den Quaddelversuchen. Es war also überflüssig, allzu ängstlich absolut genaue Isotonie einzuhalten. Die angewandten Substanzen waren rein in Pulverform, die Lösungen der organischen Stoffe waren stets neutral.

Ich begann mit bereits untersuchten Stoffen, Kokain und Novokain, um subjektiv die Empfindungen kennen zu lernen, die den Angaben der Literatur entsprechen.

Kokain. Novokain.

Aus dem Molekulargewicht für Cocainum hydrochloricum (Mol.-Gew. 339,45) ergab sich für die isosmotische Lösung der untere Wert von 5,2, der obere von 10,4%. Der Versuch an roten Blutkörperchen zeigte, daß bei einer annähernd 6%igen Lösung die geringste Einwirkung auf diese zustande kam (in den ersten 3 Stunden keine Hämolyse, nach 3 Stunden langsam einsetzende, nach $5\frac{1}{2}$ Stunden vollständige Hämolyse). Da Braun für eine 5,8%ige Kokainlösung den Gefrierpunkt bei $-0,56$ fand, bediente ich mich dieser Zahl. Kokainhydrochlorid ist also fast vollständig dissoziiert.

Für Novokainhydrochlorid (Mol.-Gew. 272) errechnete ich als unteren Wert 4,1, als oberen 8,2. Die Versuche mit Blut ergaben keine Aufschlüsse über die wahre isosmotische Konzentration, da 4, 5, 6 und 7,5%ige wässrige Novokainlösungen sofortige Hämolyse hervorriefen; 5,5% Novokain in 0,9% NaCl zeigte nach 24 Stunden gar keine oder eben beginnende Hämolyse, während in 5,5, 4 und 2%iger Lösung in 0,6 NaCl schon nach 3—5 Stunden fast völlige Auflösung eintrat. Ich bestimmte daher den Gefrierpunkt und fand mit Braun (1) eine Konzentration von 5,46 als isotonische Lösung. Novokain ist also geringer ionisiert als das Kokainsalz.

Versuch 4.

Injektion von Kokain (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
Wässrige Lösungen.		
10% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, Quaddeln normal, sofort komplette tiefe Anästhesie. Auch 0,5 cm um die Quaddeln an einer Stelle 1,5 cm Aufhebung der Sensibilität (Diffusionswirkung). Nach 45 Minuten in den Randpartien bereits wieder Schmerz- und Druckempfindung vorhanden. Temperatursinn noch nicht zurückgekehrt. Im Zentrum noch nach 2½ Stunden Hypästhesie vorhanden, Quaddel schwindet langsam.	150
8% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, komplette Anästhesie der Quaddeln und ½ cm darüber hinaus. Nach 1¼ Stunden letzter Rest von Hypästhesie verschwunden, Quaddeln normal, nach 1¾ Stunden verschwunden.	105
5,8% 0,2 ccm	Sofortige Anästhesie, tiefste Schmerzlosigkeit, Aufhebung der Wärme- und Kälteempfindung, Druck- und Tastsinn nicht stark beeinträchtigt. 20 g nicht als Druck empfunden. Anästhesie nur im Quaddelbereich. Temperatursinn am längsten aufgehoben.	65
5% 0,2 ccm	Tiefste Schmerzlosigkeit, Berührungsreize erst bei 7 g Belastung. Druck bei 17 g wahrgenommen. Gegen Schluß der Anästhesie wird kalt als warm und umgekehrt empfunden, wie auch nach den vorhergehenden Lösungen. Quaddel schwindet schnell.	55
Wässrige Lösungen. Kochsalzhaltige Lösungen.		
4% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, vollständige Anästhesie, kein Schmerz bei 100 g Belastung. Als Schmerzempfindung bereits zurückgekehrt, noch Hypästhesie gegen Wärme, Dauer 1 Stunde, Quaddel bleibt etwas länger.	Unterschied in der Zeitdauer gegenüber der wässrigen Lösung. (Wirkung kürzer.) 35
3% 0,2 ccm	Wie bei 4%. Dauer 40 Minuten.	Wie oben. 25
2% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz. 2 g nicht als Druck wahrgenommen. Dauer 25 Minuten. Temperaturanästhesie 40 Minuten. Quaddel schwindet langsam.	Wie oben. Quaddel schwindet schnell. 18

Injektion von Kokain (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
1% 0,2 ccm	Wie oben bei 100 g kein Schmerz. Dauer 23 Minuten.	Bei 100 g kein Schmerz. Quaddel schwindet schnell.	15
0,5% 0,2 ccm	Wie oben. Quaddel bleibt länger, 20 Minuten.	Sensibilität nur wenige Minuten aufgehoben. Temperatursinn länger.	10
0,05% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz, noch gute Anästhesie. 25 Minuten.	Vorübergehende Anästhesie einige Zeit nach der Injektion.	3
0,01% 0,2 ccm	Leicht. Quellungsschmerz, Anästhesie.	Keine deutliche Aufhebung, aber deutliche Abstumpfung der Sensibilität, Temperatur völlig gelähmt.	3
0,005% 0,2 ccm	Heftig. Quellungsschmerz, steigende Dauer der Anästhesie.	Kaum noch Hypästhesie, Temperatursinn erloschen, Tastsinn normal, Injektion schmerzlos.	—
0,0025% 0,2 ccm	Verlauf wie bei Injektion von Aqua destillata.	—	—
0,001% 0,2 ccm	—	Noch eben nachweisbar Temperatursinnabschwächung.	—
0,0008% 0,2 ccm	—	Verlauf wie bei Injektion von 0,9 NaCl.	—

Einige andere Versuche mit Kokain.

Injektion von Kokain (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässerige Lösungen.
20%	Auf intakte Haut geträufelt nach 10 Minuten keine Änderung der Sensibilität. Auf eine künstlich gesetzte Wunde: Anästhesie der Wunde und deren Umgebung 1—2 mm über den Wundrand (infolge Resorption und Diffusion), Wirkung rasch eintretend. Auf die intakte Lippenschleimhaut: Langsames Einsetzen einer $\frac{3}{4}$ Stunden dauernden mittleren Hypästhesie, gegen Temperatureindrücke anfangs keine Empfindung. Am Ende der Wirkung wird kalt als warm empfunden. Beißen auf die Lippenschleimhaut erzeugt dumpfes Gefühl, keinen eigentlichen Schmerz, Schleimhaut fühlt sich pelzig an.
2,5%	Auf der Lippe langsames Eintreten einer Hypästhesie, Wirkung nach $\frac{1}{2}$ Stunde abgelaufen.
0,5%	Nach 5 Minuten 10 Minuten Hypästhesie.
0,08%	Nach 7 Minuten ganz passagere Hypästhesie für Kälte.

Versuch 5.

Injektion von Novokain (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
	Wässrige Lösungen.		
10% 0,2 ccm	Bei der Injektion leichtes Hautkribbeln, sofortige Anästhesie, die nach 35 Minuten erloschen ist. Tastgefühl am wenigsten, Temperatursinn am längsten gelähmt. Quaddel bleibt länger bestehen.		35
7% 0,2 ccm	Schmerzlose Injektion, Druckgefühl für 5 g aufgehoben, nach 10 Minuten bereits wieder Druck empfunden. Nach 25 Minuten Hypästhesie noch vorhanden, Temperaturreize noch nicht empfunden, Quaddeln normal.		30
5,5% 0,2 ccm	Sofortige Anästhesie, Quaddeln nach 45 Minuten verschwunden.		25
	Wässrige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.	
4% 0,2 ccm	Schmerzlose Injektion, bei 5 g Belastung keine Druckempfindung. Tastsinn bereits nach 15, Schmerzsinn nach 20 Minuten normal. Quaddeln nach 50 Minuten verschwunden.	Druckgefühl bis 4 g aufgehoben, Dauer der Anästhesie 18 Minuten, Quaddeln verschwunden nach 40 Minuten.	18
2% 0,2 ccm	Injektion schmerzlos. Anästhesie 20 Minuten.	Sofortige Anästhesie.	16
1% 0,2 ccm	Injektion schmerzlos. Steigende Anästhesiedauer. 23 Minuten.	Wie oben.	12
0,5% 0,2 ccm	Kein Injektionsschmerz. 25 Minuten.	Wie oben.	10
0,1% 0,2 ccm	Leichtes Hautkribbeln bei Injektion. Quaddel bleibt länger bestehen. 30 Minuten.	Schmerzlose Injektion. Quaddel schwindet schnell.	6
0,05% 0,2 ccm	Mittler. Injektionsschmerz. Dauer 30 Minuten.	Kurzdauernde Anästhesie.	5
0,025% 0,2 ccm	—	Kaum noch Anästhesie. Langsam eintretende Hypästhesie.	2
0,01% 0,2 ccm	Heftig. Injektionsschmerz wie bei Aqua destillata.	3 Minuten Hypästhesie gegen Temperaturreize, sonst Verhalten wie bei Injektion von 0,9% NaCl.	—
0,005% 0,2 ccm	—	Normale Sensibilität.	—

Obige Versuche bestätigen nochmals das bereits Bekannte. Am geringsten war immer der Druck- und Tastsinn gelähmt, am deutlichsten neben der Schmerzempfindung der Temperatursinn, der immer zuerst beeinträchtigt wurde und zuletzt wiederkehrte. Bemerkenswert war auch die Tatsache, daß beim Abklingen der Anästhesie Kälte- und Druckreize als Wärme empfunden wurden. Übrigens konnte dies Prof. Heubner auch für die Leitungsanästhesie bestätigen: Bei Gelegenheit von Anästhesie des Mandibularisnerven durch Novokain wurde in zwei Fällen übereinstimmend während des Abklingens der Anästhesie bei Berührung der Unterlippe durch kalte Speisen auf das deutlichste eine Wärmeempfindung erzeugt, was einen seltsamen Kontrast zu der normalen Kälteempfindung auf der nicht behandelten Lippenhälfte schuf. Die Erscheinung einer Hyperalgesie der Wärmernerven, d. h. Schmerzempfindung bei gelinden Wärmereizen, wie sie von Goldscheider (1), Braun (1) und Hacker (5) beschrieben wurde, habe ich an mir nicht beobachtet; vielleicht steht aber diese Erscheinung mit der von uns geschilderten in Zusammenhang.

Die unteren Wirkungsgrenzen (für Kokain bei 0,001, für Novokain bei 0,01 in NaCl) stimmen mit den Braunschen Ergebnissen überein; wie auch die Tatsache, daß bei 0,01% Kokain, bei 0,1% Novokain der Quellungsschmerz als leichtes Kribbeln zum Bewußtsein gelangt. Die Schleimhaut der Lippe war nur durch große Dosen von der Oberfläche aus zu anästhesieren (vgl. dazu andere Schleimhäute: Bloch 1, Lennander 1). Jedenfalls bewiesen die Versuche, daß äußerlich auf Schleimhäute applizierte Anästhetika in hoher Konzentration verabfolgt werden müssen, wenn man damit einen Effekt erzielen will (Braun, Swain, Bukofzer, Moure, Brindel und Rode 1).

IV. Hauptversuche.

A. Kodein. Dionin. Morphin.

Für Codeinum phosphoricum (Mol.-Gew. 397 + 36) ergab sich durch Berechnung als oberer Wert für die isotonische Konzentration 13,2%, als unterer 6,6%; für Dionin (Mol.-Gew. 349,45 + 36) 11,8 und 5,9%; für Morphinum hydrochloricum (Mol.-Gew. 321,35 + 54) 11,6 und 5,8%. Die Prüfung an roten Blutkörperchen ergab die überraschende Tatsache, daß Kodein in 6,6 und 4,4%iger wässriger Lösung in den ersten 10 Stunden, 8,8% in 24 Stunden keine Hämolyse hervorrief, während die Morphin- und Dioninlösungen in den ersten 2—4 Stunden fast vollständige Auflösung bewirkten.

Dieses Ergebnis veranlaßte eine weitere Untersuchung von Dionin- und Kodeinsalzen, bei der sich herausstellte, daß die Wirkung der Alkaloide selbst auf die roten Blutkörperchen nur quantitativ voneinander unterschieden ist, daß dieselbe aber sehr von den jeweiligen Säureanionen beeinflusst wird: Chlorid begünstigt, Phosphat und Sulfat hemmen die Hämolyse. Genauere Mitteilung dieser Versuche sei einer besonderen Publikation vorbehalten.

Die Versuche zeigen, daß bei dem berechneten unteren Werte für die isotonische Konzentration und etwas oberhalb die geringste Beeinflussung der roten Blutkörperchen durch Codeinum phosphoricum eintritt. Daher nahm ich als isotönische Konzentration etwa 8% an und glaubte recht zu tun, auch für Dionin und Morphin eine Zahl etwas oberhalb des errechneten unteren Wertes als Konzentration der isosmotischen Lösung anzunehmen. Die Dissoziation ist also auch bei diesen Alkaloidsalzen sehr weitgehend.

Versuch 6.

Injektion von 0,2 ccm Dionin (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
Wässerige Lösungen.		
10%	Injektion schmerzlos. Nur leichtes Kribbeln. Sofortige Anästhesie. Nach 60 Sekunden entwickelt sich schnell eine fünfmarkstückgroße, unregelmäßig gezackte Urtika um die eigentliche Quaddel, steht in gleicher Höhe mit derselben, so daß die Injektionsquaddeln nur noch durch die Anästhesie von der nicht anästhetischen Sekundärquaddel zu trennen ist. Die Gesamtquaddel erhebt sich fast $\frac{1}{2}$ cm über das Hautniveau. Die Umgebung ist in Handtellergröße gerötet. Starker Juckreiz in der ganzen Umgebung. Quaddel und Rötung geht langsam zurück, verschwunden nach 65 Minuten.	35
8%	Kein eigentlicher Injektionsschmerz. Auftreten der Sekundärquaddel in Markstückgröße.	30
6%	Injektion schmerzlos mit sofortiger Anästhesie in der Quaddel und Eintreten der sekundären Reizerscheinungen, Quaddeln dreimarkstückgroß, Temperatursinn wie auch vorher bis zum Schluß gelähmt, zeitweilig trotz Anästhesie Hyperästhesie gegen Wärme.	25
Wässerige Lösungen. Kochsalzhaltige Lösungen.		
4%	Kein Injektionsschmerz. Sekundärquaddeln zweimarkstückgroß, Rötung der Umgebung etwas geringer. Dauer 20 Minuten.	20
2%	Kein Injektionsschmerz, Reizerscheinungen etwas geringer. Dauer 20 Minuten.	18

Injektion von 0,2 cem Dionin (Reaktion neutral)	Wirkung		Dauer in Minuten
10%	Kein eigentlicher Injektionsschmerz, Eintreten der Sekundärveränderungen 3 Minuten nach der Injektion. Dauer 20 Minuten.	Keine Urtikabildung.	12
0,50%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, Urtikabildung geringer, aber ganz gute Anästhesie. Dauer 20 Minuten.	Urtika erst 3 Minuten nach der Einspritzung auftretend, Anästhesie langsamer beginnend.	9
0,10%	Gering. Injektionsschmerz. Nur ganz geringe urtikarielle Umrandung der Quaddel. Dauer 23 Minuten.	Urtika pfenniggroß, Injektion schmerzlos, kaum noch Reizerscheinungen.	3
0,050%	Ziemlich heftiger Injektionsschmerz mit nach 5 Minuten auftretender Quaddelumsäumung. Anästhesie gut. Quaddel erst 1/2 Stunde später verschwindend. Dauer 25 Minuten.	Injektion schmerzlos, keine Anästhesie mehr, außer für Temperatur auf 3 Minuten. Urtikarielle Umrandung der Quaddeln angedeutet.	—
0,010%	—	Wirkung wie bei 0,9% NaCl. Letzter Rest von Sekundärerscheinungen geschwunden. Quaddel vergeht schnell.	—

Versuch 7.

Injektion von Codein. phosphoric. (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
Wässrige Lösungen.		
100%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, sofortige Anästhesie, dann Urtikabildung von Dreimarkstückgröße rings um die Quaddeln, darum handtellergröße Rötung. Anästhesie nur auf die Quaddel beschränkt, starkes Juckgefühl in der Peripherie. Hyperästhesie gegen Wärmereize am Schlusse der Anästhesie, Quaddel schwindet nach 1 Stunde.	25
80%	Injektion schmerzlos, leichtes Kribbeln, dann Reizerscheinungen in der Umgebung.	20

Injektion von Codein. phosphoric. (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
60/0	Leichtes prickelndes Gefühl bei der Injektion, dann sofortige Anästhesie, Druck- und Tastsinn weniger gelähmt, nach 60 Sekunden Bildung einer markstückgroßen Urtika, die nicht anästhetisch ist.	18
40/0	Wässrige Lösungen. Kochsalzhaltige Lösungen. Mäßig. Injektionsschmerz. Kleinere Urtikabildung. Reizerscheinungen geringer. Dauer 17 Minuten.	15
20/0	Mittlerer Schmerz bei der Injektion, geringere und niedrigere Urtikabildung, Quaddel schwindet langsamer. Dauer 20 Minuten.	10
10/0	Heftig. Injektionsschmerz, sekundäre Erscheinungen geringer. Dauer 22 Minuten.	4
0,50/0	— Eben noch nachweisbare Sekundärquaddel, nur noch Temperatursinn gelähmt.	—
0,250/0	— Keine Urtikabildung mehr, normale Sensibilität.	—

Versuch 8.

Injektion von Morphinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
7,50/0	Lösungen sämtlich isotonisch. Bei der Injektion leichtes Kribbeln, keine Schmerzhaftigkeit, sofortige Anästhesie für Schmerz und Temperaturempfindung. Tast- und Drucksinn nur wenig abgeschwächt, sofort nach der Injektion Einsetzen zentraler Erscheinungen, nach 3 Minuten Quaddelbildung dreimarkstückgroß, Schmerzempfindung nicht sehr tief gelähmt. Hin und wieder Hyperästhesie gegen Wärme, wenn man ein mit warmem Wasser gefülltes Reagenzglas fest auf die Quaddel aufdrückt, auf normaler Haut ruft dieses Vorgehen keine andere Empfindung als lauwarm hervor, Rötung um die Urtika, die sehr hoch ist (1/2 cm), kleinfleckig rings um den Arm. Starker Juckreiz, Anästhesie nach 15 Minuten völlig erloschen. Quaddel bleibt 1 Stunde länger bestehen (zentrale Erscheinungen erst nach 6 Stunden zurückgehend): Schwindel, Nausea, Mattigkeit, Müdigkeit, obschon Maximaldosis nicht überschritten.	15

Injektion von Morphinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
2,5 + 0,45% NaCl	Leichtes Prickeln bei der Injektion, Quaddelbildung kleiner, bei 100 g Belastung kein Schmerz.	8
1 + 0,8% NaCl	Quaddelbildung pfenniggroß, langsam einsetzende Anästhesie, Rötung viel geringer, fünfmarkstückgroß.	3
0,5 + 0,8% NaCl	Injektion schmerzlos, Sensibilität nicht wesentlich beeinträchtigt, nur gegen Kältereize, Abschwächung bis Aufhebung der Empfindung, undeutliche Quaddelumrandung, Quaddel schwindet schnell.	—

Die drei untersuchten Opiumalkaloide zeigten in ihrer pharmakologischen Wirkung ziemliche Übereinstimmung. Allen dreien war die charakteristische Reizerscheinung gemeinsam, die außer dem leicht prickelnden Gefühl bei der Einspritzung auch isotonischer Lösungen in der Urtikariabildung, der Hautröte und dem oft intensiven Juckreiz bestanden. Die Sekundärquaddel, die sich immer einige Sekunden oder Minuten je nach Mittel oder Konzentration nach der Injektion einstellte, war immer sehr unregelmäßig gestaltet, oft mit zentimeterlangen schmalen Ausläufern (Lymphbahnen?). In höheren Konzentrationen verschmolz diese Sekundärquaddel mit der eigentlichen Injektionsquaddel und erhob sich gleich hoch über das Hautniveau. Bei niederer Konzentration ließ sich einige Male die Injektionsquaddel, von der sie umgebenen durch die weißere Färbung und größere Erhabenheit differenzieren. Beachtenswert war die Hyperästhesie gegen Wärme, die auftrat, wenn man mäßig warme Reagenzgläser gegen die Quaddel anpreßte, während bei nur leichtem Berühren derselben gar keine, bei Druck auf die normale Haut die der Temperatur entsprechende Empfindung auftrat.

Die Versuche bestätigen die Resultate, die Akil Moukhtar (13) bei seinen Tieren gefunden hat. Dionin wirkt besser als Morphin und Kodein. Letzteres wieder besser, besonders tiefer als Morphin (nach Macht usw. 10 soll allerdings Morphin besser wirken als Kodein, doch lassen die angewandte Methode wie die mitgeteilten Zahlen Einwände gegen diesen Schluß zu). Die untere Wirkungsgrenze fand ich für Dionin bei 0,05, für Kodein und Morphin bei 0,5% in Kochsalzlösung. Während wässrige Dioninlösungen erst bei 0,5—0,1% den Quellungsschmerz durchdringen lassen, vermag Kodein bereits bei 4—2% diesen nicht mehr zu unterdrücken. Die lokalanästhetische Wirkung des Morphins war sehr gering, eine komplette Anästhesie wurde nicht erreicht, daher gelingt es

nur schwer, die Wirkung am Tier zu demonstrieren und es erklärt sich somit auch, daß Kobert (13), Meyer-Gottlieb (13) u. a. dem Morphin jeglichen lokalen Einfluß absprechen. Die Versuche am Menschen beweisen unzweifelhaft eine gewisse lokalanästhetische Wirkung des Morphins, wie auch schon Macht, Johnson und Bollinger (10) gezeigt haben.

Die Ansicht Hackers, daß die Morphinchloridanästhesie ausschließlich auf Wirkung der abgespaltenen Salzsäure zu beziehen sei, scheint mir nicht berechtigt; denn die von ihm zum Vergleich herangezogene 0,02 % ige Lösung der Morphinbase ist natürlich zu schwach konzentriert, um wirksam sein zu können. Als ein Argument gegen Hackers Ansicht möchte ich noch anführen, daß ich beim Kodein eine Reihe selbstbereiteter Salze (Phosphat, Sulfat, Chlorid, Azetat) verglichen und keinerlei Unterschied der Wirkung gefunden habe, obwohl doch die hydrolytisch abgespaltene Säure recht verschiedene Beträge erreicht haben mußte.

Die lokale Wirkung des Morphins rechtfertigt aber wegen ihrer geringen Dauer nicht den Vorschlag Nothnagels und Roßbachs, die Einspritzungen gleich am Orte des Schmerzes zu machen, um so gewiß die Schmerzempfindung zu lähmen, vielmehr ist der Auffassung Poulssons beizupflichten, der sagt, die Hauptlinderung des Schmerzes sei dem sedativen zentralen Einflusse des Morphiums zuzuschreiben, da ja auch, wie ich selbst fand, die zentrale Wirkung die lokale weit überdauert. Über Reizerscheinungen fand ich bei den Tierexperimentatoren nichts. Braun dagegen spricht von insektenstichartigen Reizerscheinungen, die er an sich selbst bei Injektion von Morphinum, Kodein, Peronin und Tropakokain beobachtete. Daß diese durch Dionin besonders stark hervorgerufene Erscheinung in der Augenheilkunde therapeutisch verwandt wird, ist allgemein bekannt.

B. Chininsalze. Urethan.

Zur Untersuchung aus der Chininreihe gelangten mehrere Salze: Chininum hydrochloricum und bihydrochloricum, beide einzeln und auch gepaart mit Urethan und Harnstoff, und schließlich Vuzin, Optochin und Eukupin. Um ein deutliches Bild von der Wirkung der Chininsalzgemische zu bekommen, habe ich auch Harnstoff und Urethan einzeln untersucht.

Für Chininum muriaticum (Mol.-Gew. 360,45) mußte der berechnete untere Wert für die isosmotische Konzentration 5,7 % schon deshalb gewählt werden, weil er bereits über der Sättigungsgrenze liegt. Es löste sich in dieser Konzentration von 5,7 % erst beim Erwärmen, fiel aber nach mehreren Tagen wieder aus. An Blutkörperchen vom Schwein war bald nach Einwirkung der 5,7 % igen Lösung fast völlige Hämolyse eingetreten; beim sauren Chininhydrochlorid (Mol.-Gew. 396,9) trat infolge der sauren Reaktion bei ganz geringer Konzentration völlige Auflösung ein.

Harnstoff ist bekanntlich gegenüber roten Blutkörperchen osmotisch unwirksam. Urethan verhält sich ebenso: es hämolysierte in der isotomischen Konzentration 2,7, sowie in 1,8 % sofort, dagegen zeigten die gleichprozentigen Urethanlösungen in 0,9 % NaCl keine Auflösung nach 24 Stunden.

Vuzin, Optochin und Eukupin wurden wegen ihrer stark nekrotisierenden Eigenschaft (Schöne 16) in isotonisch gemachten Lösungen mit geringem Prozentgehalt an den genannten Stoffen untersucht. Die 1%igen Lösungen von Optochin und Vucin in physiologischer Kochsalzlösung riefen in 6 Stunden keine Hämolyse hervor, wohl dagegen Eukupin wegen seiner sauren Reaktion.

Versuch 9.

Injektion von Chininum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Wässrige Lösung.	
5,7%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie für alle Gefühlsqualitäten, starkes Stechen mit der Nadelspitze wird nicht mehr als Schmerz empfunden. Anfangs keine sichtbaren Reizerscheinungen. Normale Sensibilität kehrt nicht zurück. Am nächsten Tage entzündliche Infiltration, nach 2 Tagen Exsudation unter die Epidermis. Gewebdefekt fast so groß wie beim Ätzeschorf mit Karbolsäure.	—
	Kochsalzhaltige Lösungen.	
1%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, Quaddel bis auf einen weißlich verfärbten Fleck im Zentrum normal. Geringe Rötung um die Quaddel. Dauer der Anästhesie in der Peripherie der Quaddel fast 1 Stunde, im Zentrum noch länger. Die Gewebsschädigung geht restlos zurück.	60
0,5%	Sofortige Anästhesie, Quaddeln normal, umgebende Rötung geringer, Dauer der Anästhesie 30 Minuten, im Zentrum länger.	30
0,1%	Sofortige Anästhesie, wenn auch weniger tief, Zentrum zeigt längere Zeit Hypästhesie.	23
0,05%	Langsamere Eintritt der Anästhesie, 15 Minuten Dauer, Quaddeln normal, im Zentrum Schwinden der Anästhesie zur selben Zeit wie in der Peripherie.	15
0,025%	Langsames Eintreten einer Hypästhesie für 100 g Belastung auf 10 Minuten. Anästhesie für Wärme.	10
0,01%	Keine Anästhesie, keine Rötung.	—

Versuch 10.

Injektion von Vuzinum hydrochloricum (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
1%	Nur Kochsalzhaltige Lösungen. Bei der Injektion kein Schmerz, aber einige Sekunden danach mittlere Schmerzempfindung, dann Anästhesie um die Quaddel, Urtikabildung und Rötung. Starke Schwellung der Umgebung, im Zentrum der Quaddel ein bläulicher Fleck, Anästhesiedauer im Zentrum länger, in der Peripherie 1 Stunde, nach Tagen bildet sich an der Einstichstelle ein steriler erbsengroßer Abszeß (infolge der Gewebsnekrose) s. Schöne (16).	—
0,2%	Kein Schmerz nach der Injektion, noch deutliche urtikarielle Umrandung und Rötung. Ödem. Anästhesie einige Sekunden nach der Injektion einsetzend. Im Zentrum länger dauernd.	28
0,05%	Injektion schmerzlos, geringe Urtika und Rötung. Nach kurzer Zeit vorübergehende Hypästhesie, im Quaddelzentrum dagegen Anästhesie, die nach 10 Minuten auch in Hypästhesie übergeht.	10
0,01%	Injektion schmerzlos, Urtika unregelmäßig, pfenniggroß, Rötung und Ödem noch deutlich, im Zentrum Anästhesie.	5
0,005%	Geringe urtikarielle Umrandung nur an der Einstichstelle, für 3 Minuten leichte Anästhesie.	—

Versuch 11.

Injektion von Optochinum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
5%	Nur Kochsalzhaltige Lösungen. Pfenniggroße Urtikaria um die Quaddeln, Schwellung und Rötung mäßigen Grades, kein Schmerz, sondern sofortige Anästhesie, die im Zentrum der Quaddel befindliche weiß-trockene anämische Stelle fällt nach einigen Tagen als trockener Schorf mit Hinterlassung eines erbsengroßen Hautdefektes ab.	—

Injektion von Optochinum hydrochloricum (Reaktion schwach alkalisch)	Wirkung	Dauer in Minuten
2,5%	Erscheinungen geringer wie bei Injektion mit 5%iger Lösung.	—
1%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, im Zentrum länger. Außerlich außer leichter Rötung keine sichtbare Gewebsschädigungen, Quaddel geht nach einigen Stunden restlos zurück. Anästhesie im Zentrum dauert aber länger, in der Peripherie 1 Stunde.	60
0,5%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie 45 Minuten.	45
0,25%	Sofortige Anästhesie, Quaddel außer leichter Rötung ohne Befund.	35
0,1%	Anästhesie tritt erst nach einigen Sekunden auf.	25
0,05%	Wie bei 0,1%.	20
0,025%	Nach 35 Sekunden Hypästhesie für 10 Minuten.	10
0,01%	Wie vorher.	5
0,005%	Keine anästhetische Wirkung mehr.	—

Versuch 12a.

Injektion von Urethan (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
	Wässrige Lösungen.	
2,7%	Leichtes Kribbeln bei der Injektion, Quaddeln im Zentrum bläulich verfärbt, sofortige Anästhesie, die 15 Minuten anhält, dabei aber ziehende Schmerzen in der Umgebung. Die Gewebsschädigung war reversibel; Abschilferung kleiner trockener Epidermisschüppchen. Zentrum länger anästhetisch.	—
2%	Noch leichte Gewebsschädigung im Zentrum der Quaddel, reversibel.	—
	Wässrige Lösungen. Kochsalzhaltige Lösungen.	
1%	Injektionsschmerz, dann Hypästhesie für 50 g, dann 20 Minuten Anästhesie, darauf wieder Hypästhesie. Von der Injektion bis zum Erlöschen jegliche Hypästhesie 40 Minuten. Quaddeln normal.	15
0,5%	Injektionsschmerz, geringe Anästhesie für 20 Minuten, im Zentrum 10 Minuten länger.	—

Versuch 12b.

Injektion von Chinin-Urethan (Reaktion neutral)	Wirkung	Dauer in Minuten
Nur kochsalzhaltige Lösungen.		
2,8 + 1,25%	Geringer Injektionsschmerz, sofortige langdauernde und tiefe Anästhesie, leichte Rötung in der Umgebung der Quaddeln mit diffuser Schwellung. Noch nach 3 Tagen in der Mitte der Quaddel rötliche Stelle, leichte Infiltration. Rückgang ohne Defekt.	—
1,4 + 0,63%	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie in der Quaddelmitte, blaurote stecknadelkopfgroße Verfärbung. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden in der Peripherie keine Anästhesie, während im Zentrum noch 1 Stunde länger Anästhesie bzw. Hypästhesie herrscht. Gewebsschädigung reversibel.	—
1 + 0,45%	Kein Injektionsschmerz, Quaddel bis auf Stelle am Zentrum normal, kein Hautdefekt später.	38
0,5 + 0,225%	Zentrale Schädigung sehr gering, geht schon während der Anästhesie zurück, am Ende derselben Quaddel normal.	32
0,25 + 0,113%	Langsames Eintreten der Anästhesie.	23
0,1 + 0,04%	» » » »	21
0,05 + 0,022%	Nach 5 Minuten tritt eine 14 Minuten dauernde Anästhesie ein.	14
0,025 + 0,011%	Dauer der spät einsetzenden Anästhesie 12 Minuten, Anästhesie sehr oberflächlich, komplett nur für Wärme- und Kältesinn.	12
0,01 + 0,004%	7 Minuten Hypästhesie gegen Schmerz bei 100 g Belastung, Anästhesie gegen Temperatur.	7
0,005 + 0,002%	Nur für Wärme leichte Hypästhesie.	—
Sämtliche Quaddeln dieser Versuchsreihe bleiben längere Zeit bestehen, heilen aber ohne Gewebsveränderung ab, nur leichte kleienförmige Epithelabschürfung auf der Quaddel wird beobachtet.		

Versuch 13.

Injektion von Chininum bihydrochloricum (Reaktion leicht sauer)	Wirkung
6%	Injektion kaum schmerzend, sofortige Anästhesie, tiefe Nadelstiche werden nicht als Schmerz empfunden, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Abflauen der Anästhesie; nur im Zentrum längere Zeit noch Anästhesie. Quaddel geht mit der Anästhesie ins Hautniveau zurück. Im Zentrum aber noch am nächsten Tage leicht gerötete unempfindliche Stelle sichtbar, die aber ohne Komplikation oder Defektbildung vergeht.

Versuch 14.

Injektion von Eucupinum bihydrochloricum (Reaktion leicht sauer)	Wirkung	Dauer in Minuten
4%	Nur Kochsalzhaltige Lösungen. Ziemlich lebhafter Schmerz bei der Injektion, erst dann Anästhesie, das Zentrum der Quaddel ist weißlich, später rot, um die Quaddel eine pfenniggroße Urtikaria, in der leichte Hypästhesie vorherrscht. Darum Hautrötung und Schwellung. Nach einigen Tagen entwickelt sich ein steriler Abszeß und ein kirschgroßer Hautdefekt.	—
2%	Mittlerer Injektionsschmerz, der nach einigen Sekunden einer Anästhesie Platz macht. Die Verfärbungen der Hautquaddeln nicht mehr so deutlich, aber noch nach einigen Tagen derbes Infiltrat.	—
1%	Mittlerer Injektionsschmerz, Urtikaria noch deutlich, keine bleibende Gewebsschädigung, Anästhesie 1 Stunde.	60
0,5%	Leichter Injektionsschmerz, geringe urtikarielle Umrandung, gute Anästhesie.	45
0,25%	Geringes Kribbeln bei der Injektion, schwache Urtikaria mit nur noch geringer Rötung.	35
0,1%	Wie vorher.	23
0,01%	Kein Injektionsschmerz, nach 1 Minute beginnt oberflächliche Hypästhesie, die langsam in Anästhesie übergeht.	—
0,05%	Kein Injektionsschmerz, einige Minuten Anästhesie.	—
0,001%	Nur noch ganz passagere Hypästhesie.	—

Versuch 15a.

Injektion von Harnstoff	Wirkung
1,8%	Nur leichtes Kribbeln, kein Schmerz bei der Injektion zum Unterschied von der Wirkung bei Aqua destillata. (Obgleich gegen rote Blutkörperchen diese Harnstofflösung und Wasser dasselbe Verhalten zeigen. Anscheinend besitzt Harnstoff gegenüber Gewebsbestandteilen, besonders sensiblen Nerven, eine gewisse osmotische Wirksamkeit.) Die Quaddel ist normal, es setzt langsam eine Anästhesie von 13 Minuten ein, die Quaddel schwindet schnell.
1,8 + 0,9% NaCl	Keine Wirkung.

Versuch 15b.

Injektion von Chininum bihydrochloricum carbamidatum (schwachsaurer Reaktion)	Wirkung	Dauer in Minuten
Ch H 3% + 0,9%	Wässrige Lösung. Injektion nicht schmerzhaft, leichtes Kribbeln, leichte Rötung in der Umgebung, sofortige Anästhesie, kein Hautdefekt, im Zentrum aber längere Anästhesie.	60
1,5% + 0,45%	Wässrige Lösungen. Kochsalzhaltige Lösungen. Kein Injektionsschmerz, gute Anästhesie, Quaddel später im Zentrum noch etwas hypästhetisch. Dauer 50 Minuten.	—
0,5% + 0,15%	Im Zentrum nach Abklingen der Wirkung ebenfalls normales Empfinden. Dauer 46 Minuten.	40
0,13% + 0,04%	Kein Injektionsschmerz, Quaddeln normal. Dauer 40 Minuten.	20
0,025%	Beginnender Injektionsschmerz, Quaddel normal, aber länger bestehen bleibend. Dauer 30 Minuten.	10
1,005% + 0,00023%	— Keine deutliche Hypästhesie für Wärme mehr, Quaddel schwindet schnell.	—

Das Ergebnis obiger Versuche beweist nochmals, daß Chininsalze außerordentlich gute Anästhetica wären, wenn die Anästhesie nicht durch eine mehr oder minder große Gewebsschädigung erkauft würde. Ein Teil der langdauernden Anästhesie wird auch wohl auf Kosten dieser Schädigung zustande kommen. Am stärksten war die Gewebsalteration bei Vuzin, Eukupin und Chinin. hydrochloricum; bei diesen Mitteln bleibt ein großer Hautdefekt als Folge der Injektion von Lösungen über 4—5% zurück. Bei allen Salzen war bei 1% ungefähr eine Konzentration erreicht, bei der gröbere Hautveränderungen nicht mehr auftraten. Geringere gewebsschädigende Wirkungen

hatte Vuzin z. B. noch bei 0,005%. Nur zu geringem Teile konnte die Gewebsnekrose durch Urethanzusatz zu Chinin. hydrochloricum vermieden werden, obgleich allerdings Urethan bis zu 1% selbst eine leichte aber durchaus reparabele Schädigung bewirkte. Die Anästhesie war durch die Urethanbeimischung nicht wesentlich verschoben. Noch besser konnten diese üblen Nebenerscheinungen durch Verwendung von Chininbihydrochlorid umgangen werden. Jedoch auch hier wie bei dem von englischen und amerikanischen Forschern (Hertzier 1) eingeführten sauren Chininharnstoff war eine geringe Reizung der Gewebe zu beobachten, vielleicht unterstützt durch die schwachsaure Reaktion des Mittels; das Vorhandensein einer Beeinträchtigung der Gewebe bei höherer Konzentration ließ sich bei diesem Salzgemisch nur aus der im Zentrum der Quaddel länger dauernden Anästhesie vermuten.

Dieses immerhin günstige Resultat konnte Thibault (1) veranlassen, genanntes Salz als Lokalanästhetikum in die Praxis einzuführen, und das zumal, da von verschiedenen Autoren (z. B. Wiki 18) die Behauptung ausgesprochen wurde, Chininhydrochloridharnstoff sei bei gewissen Halsracheneroperationen dem Kokain vorzuziehen. Auf Grund obiger Erfahrungen, die von vielen Autoren (Braun bereits 1897) geteilt werden, sollte man sich doch fragen, ob nicht durch die leichte Gewebsalteration der Heilverlauf ungünstig beeinflusst werde. In der Tat liegen auch Mitteilungen von Klinikern vor, die mehrere Male bei der Chininanästhesie Exsudationen ins Gewebe bekamen, die die primäre Heilung vereitelten. Akil Moukhtar (13), der mit den sauren Salzen Tiere operierte, hat dagegen niemals Reizerscheinungen beobachtet, dagegen liegen Äußerungen über Heilverzögerung infolge Gewebsschädigung nach Eukupininjektion von Picard (14) und Morgenroth usw. (12) vor. Jedenfalls ist es anzuraten, in der Praxis nie über Konzentrationen von 1:100 hinauszugehen (Ephraim, Schepelmann 1). So gibt auch Ephraim (1) eine Lösung von 1% Chin. bimur. carbamid. in Verbindung mit 2% Antipyrin zur Anästhesierung der oberen Luftwege an.

C. Antipyretica: Antipyrin, Pyramidon, Melubrin.

Aus der Antipyringruppe wählte ich Antipyrin, Pyramidon und Melubrin. Antipyrin (Mol.-Gew. 188) hat bei 5,6, Pyramidon (Mol.-Gew. 231) bei 6,81 seine berechnete isosmotische Konzentration. Antipyrin und Pyramidon ergaben in 7,8, 5,6, 3,9 und 6,8 4,7%igen Lösungen sofortige Auflösung der roten Blutkörperchen; 5,6 Antipyrin und 6,8 Pyramidon¹⁾ in 0,9 NaCl zeigten selbst nach 24 Stunden keine Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Demnach finden wir ein dem Harnstoff ähnliches Verhalten. Dagegen zeigte Melubrin,

1) In der Hitze gelöst, übersättigt!

das antipyrinaminomethansulfosaure Natrium, bei 9% (oberer Wert berechnet für Isotonie) in 24 Stunden keinerlei schädigende Wirkungen auf die roten Blutkörperchen. Offenbar hängt dies mit dem Anioncharakter der wirksamen Atomgruppierung zusammen. Die Injektionen ergaben folgendes:

Versuch 16a.

Injektion von Antipyrin (Reaktion neutral)	Wirkung
Wässrige Lösungen.	
10%	Mittlerer Injektionsschmerz, sofortige Hypästhesie, Tastsinn weniger gelähmt, Berühren der Haare gegen den Strich noch wahrzunehmen, dann Anästhesie, Druckgefühl für 5 g Belastung aufgehoben, nach 2 Minuten geringe Rötung und urtikarielle Umrandung. Anästhesie in der Peripherie der Quaddel nach 60 Minuten nachlassend, im Zentrum noch mehrere Stunden Hypästhesie und Rötung.
8%	Injektion gering schmerzend, sonst Befund wie oben.
5,6%	Geringer Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, Reizerscheinungen etwas geringer wie oben, nach 45 Minuten Anästhesie in der Peripherie verschwunden.
5%	Geringer Injektionsschmerz, Reizerscheinungen wie oben, Anästhesie 50 Minuten in der Peripherie, im Zentrum länger, später Rötung des zentralen Quaddelabschnittes.
2,5%	Größerer Injektionsschmerz, Erscheinungen wie oben, Peripherie nach 30 Minuten normal empfindlich, langsames Verschwinden der peripheren Rötung.
1%	Starker Injektionsschmerz, Reizerscheinungen geringer, 25 Minuten Anästhesie, urtikarielle Umrandung fehlt.
0,5%	Quellungsanästhesie verbunden mit geringen Reizerscheinungen, hervorgerufen durch Antipyrin.

Versuch 16b.

Injektion von Antipyrin, aufgelöst in 0,9% NaCl (Reaktion neutral)	Wirkung
Kochsalzhaltige Lösungen.	
5,6%	Bei der Injektion nur geringes Prickeln, sofortige Anästhesie, Dauer derselben 10 Minuten, Quaddel normal, ohne Reizerscheinung, geht schnell zurück, hinterläßt aber geringe Rötung.

Injektion von Antipyrin, aufgelöst in 0,9% NaCl (Reaktion neutral)	Wirkung
4%	Kein Injektionsschmerz, nur ganz geringe Anästhesie für 6 Minuten, Quaddel ohne Befund.
2%	Keine Anästhesie, nur 5 Minuten Hypästhesie.
1%	Schmerzlose Injektion, anfangs geringe Hyperästhesie, dann folgend Hypästhesie für 3 Minuten, Quaddelzentrum am Ende gering gerötet, Urtikabildung wird nicht beobachtet.
0,5%	Außer geringen Reizerscheinungen keine Veränderung der Empfindung, später noch leichte Rötung im Zentrum der Quaddel.

Versuch 17a.

Injektion von Pyramidon (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässrige Lösungen.
6% übersättigte Lösung	Heftig schmerzende Injektion, sofortige Anästhesie, um die gerötete Umgebung der Quaddel entwickelt sich eine pfenniggroße Urtika, nach $\frac{3}{4}$ Stunden Anästhesie in der Peripherie erloschen. Im Zentrum noch nach 24 Stunden Hypästhesie und Rötung.
4%	Injektion schmerzhaft, Reizerscheinungen abnehmend, sofortige Anästhesie, die in der Peripherie 40 Minuten anhält.
2%	Injektion nur wenig schmerzend, sofortige Anästhesie (35 Minuten), die von der Peripherie zum Zentrum allmählich schwindet, Rötung der Quaddel etwas geringer.
1%	Injektion noch schmerzhaft, nach kurzer Zeit Beginn der Anästhesie (30 Minuten), geringe Rötung im Zentrum der Quaddel nach Ablauf der Anästhesie noch nachweisbar.

Versuch 17b.

Injektion von Pyramidon in 0,9%iger Kochsalzlösung (Reaktion neutral)	Wirkung
	Kochsalzhaltige Lösungen.
5%	Injektion nur gering schmerzend, sofortige Anästhesie für 10 Minuten, Quaddel an sich normal, hinterläßt nur geringe Rötung.
4%	Bei Injektion nur wenige Minuten Anästhesie wie bei 4% Antipyrin in 0,9 NaCl.
2%	Keine Anästhesie, leichte Hypästhesie.

Versuch 18.

Injektion von Melubrin (Reaktion neutral)	Wirkung
90/0	<p style="text-align: center;">Wässrige Lösung.</p> <p>Injektion nicht schmerzhaft, aber nachträglich doch kribbelndes Gefühl in der Umgebung, um die Quaddel herum leichte Rötung, anfangs keine Anästhesie, dann nach 80 Sekunden langsames Einsetzen der Hypästhesie, gegen Wärme Anästhesie. Ganz geringe urtikarielle Umsäumung der Quaddel, später entwickelt sich eine, wenn auch sehr geringe Rötung im Zentrum, absteigend in der Konzentration bekommt man von isotonischen Lösungen überhaupt keine Wirkung mehr auf die Nervenendorgane, während die wässrigen Lösungen schließlich eine Anästhesie geben, was dann aber wohl größtenteils auf Grund der hypotonischen Eigenschaft geschieht. Einige Tage alte wässrige Melubrinlösungen zeigen andere wie oben erwähnte Wirkungen. Der Effekt kennzeichnet sich dann hauptsächlich durch eine länger dauernde Anästhesie, im allgemeinen gleicht er der wässrigen Antipyrinlösung. Wahrscheinlich ist das ganze dann nur eine Antipyrinwirkung, da das Melubrin in wässrigen Lösungen bekanntlich sehr schnell zerfällt (Pharmazeut. Zeitg. 1912, S. 233).</p>

Nach den Ergebnissen der Anästhesierungsversuche und dem Verhalten gegenüber roten Blutkörperchen scheinen Antipyrin und Pyramidon eine dem Harnstoff ähnliche Wirkung zu haben; gegenüber Blutkörperchen verhalten sich Lösungen von Harnstoff völlig, von Antipyrin und Pyramidon fast völlig wie Wasser; in 0,9% NaCl hat Harnstoff keine, Antipyrin und Pyramidon nur geringe (Melubrin eine fast gleich 0 zu bewertende) lähmende Einwirkung auf die Sensibilität. Während in wässriger Lösung Harnstoff von seinem wasserähnlichen Verhalten insofern abweicht, als er nur geringe Reizung und mäßige Anästhesie hervorruft, haben die wässrigen Antipyrin- und Pyramidonlösungen sehr intensive Reiz- und folgend empfindungslähmende Wirkungen. Dabei wirkt das Antipyrin etwas stärker als Pyramidon. Als Rückstand einer jeden Injektion ergab sich ein empfindliches Infiltrat, das mehrere Tage bestehen blieb, dann aber verschwand, ohne ein sichtbares Zeichen einer tiefergehenden Gewebsschädigung zu hinterlassen. Somit käme ich zu dem Ergebnis, daß isotonische Antipyrin- usw. Lösungen (d. h. Lösungen einer be-

stimmten Menge in 0,9% Kochsalz) zwar eine ganz deutliche, aber doch geringfügige anästhetische Kraft besitzen.

Akil Moukhtar und Odichélidzé (13) sprechen diesen Substanzen dagegen eine sehr gute Wirkung zu; so bewirkte eine angeblich isotonische 3%ige Antipyrinlösung an Meerschweinchen für 1 Stunde, 4%ige Pyramidonlösung ebenso lange Aufhebung der Sensibilität. Ähnlich günstige Mitteilungen finden sich bei älteren Praktikern, Wolff (19), Fränkel. Wahrscheinlich aber waren diese Lösungen gar nicht isosmotisch hergestellt, da den Autoren das anosmotische Verhalten der Stoffe gegenüber Blut und Gewebe unbekannt war. Bei geringer konzentrierten, durch Kochsalz isotonisch gemachten Lösungen bekamen sie denn auch nur flüchtige Wirkung. Ein Hinweis auf die erwähnten Reizerscheinungen findet sich bei ihren Aufzeichnungen nicht, wogegen Heinze (1) schon bei seinen Untersuchungen mit Antipyrin hierüber Mitteilung gemacht und deshalb Antipyrin als zu Gewebsinjektionen ungeeignet bezeichnet hatte. In höher konzentrierten wässrigen Lösungen ist es darum nur als Spülflüssigkeit (10% Antipyrin + 1% Phenol nach Lydston 1) zur Betäubung von Blasen- und Urethralschleimhaut in Gebrauch. Nur in geringer Konzentration, die eine Gewebsalteration nicht befürchten läßt, ist es in Kombination mit Kokain (Kocher 1) oder Chinin. bimur. carbamid. (Ephraim 1) in Gebrauch gebracht worden.

Natrium salicylicum. Aspirin.

Aspirin ließ sich erst durch Zusatz von NaOH in Wasser lösen, das erhaltene Aspirinnatrium wie das salizyls. Natrium reagierten neutral. Die Werte für die isotonische Konzentration lagen für Natrium salicylicum (Mol.-Gew. 160) zwischen 2,4 und 4,8, für Aspirin-Na (Mol.-Gew. 202) zwischen 3,1 und 6,3. Die osmotischen Versuche an roten Blutkörperchen ergaben bei diesen beiden Stoffen eine breite indifferente Zone, analog dem Kochsalz¹⁾. 6,4, 4,8, 3,2%ige Natrium-salizylatlösung und 8,0, 6,3, 4%ige Aspirinnatriumlösung ergaben in den ersten Stunden überhaupt keine Veränderung an den roten Blutkörperchen. Da nach 24 Stunden die 3,2%ige Natriumsalizylatlösung deutliche Hämolyse zeigte, die 4,8%ige aber noch nicht, so nahm ich das Mittel 4% als isotonische Konzentration an, für Aspirin-Na, das nach 24 Stunden bei 8 und 6% ganz geringe, bei 4% kaum Hämolyse zeigte, die von 5%.

Die untersuchten Salizylpräparate zeigen nach Versuch 19 und 20 in isotonischer Lösung eine deutliche, wenn auch kurz dauernde Hypästhesie. Außer den meist sehr heftigen Injektionsschmerzen waren die objektiven Reizerscheinungen sehr gering und schwanden bald.

1) Vgl. oben S. 179 f.

Versuch 19.

Injektion von Natrium salicylicum (Reaktion neutral)	Wirkung	
	Wässrige Lösungen.	
10%	Injektion heftig schmerzend, aber der Schmerz schwindet schnell, während Hautkribbeln länger bestehen bleibt. Um die Quaddel Rötung in Fünfmarkstückgröße, keine ausgesprochene Anästhesie, aber deutliche Hypästhesie. Schmerzempfindung fast ganz gelähmt, ebenso Temperatursinn, Druckempfindung nur für 3 g Belastung aufgehoben. Dauer der Wirkung 15 Minuten.	
8%	Injektionsschmerz wie oben, ebenso die sonstigen Erscheinungen. 4 Minuten Dauer.	
4%	Geringer Injektionsschmerz, dann Rötung und Hyperästhesie, die einer Abschwächung des Gefühls Platz macht. Schmerz bei 100 g Belastung erloschen, Berührung der Haare nicht wahrzunehmen, nach 10 Minuten wieder normale Empfindlichkeit, Quaddel und Rötung schwinden schnell.	
	Wässrige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
3%	—	Geringer Injektionsschmerz, dann Hautkribbeln, Rötung der Umgebung im geringen Maßstabe, vorübergehende Hypästhesie für 2 Minuten.
2,5%	Geringer Injektionsschmerz nach kurzer Hyperästhesie, geringe flüchtige Hypästhesie. Minimale Rötung, Quaddel etwas länger bestehen bleibend.	—
2%	—	Schmerzlose Injektion, dann folgender beißender Schmerz mit Hyperästhesie, dann wieder normale Sensibilität, Quaddel schwindet schnell.

Versuch 20.

Injektion von Aspirin-Natrium (Reaktion neutral)	Wirkung
	Wässrige Lösungen.
7%	Heftiger Injektionsschmerz mit folgender Hyperästhesie und Hautrötung, dann langsam einsetzende Hypästhesie, im Quaddelzentrum Anästhesie. Nach 12 Stunden Normalempfindlichkeit, Quaddel bleibt länger bestehen.

Injektion von Aspirin-Natrium (Reaktion neutral)	Wirkung	
5%	Injektion gering schmerzhaft, sonst Symptome wie oben, geringere Rötung, Quaddel schwindet schneller. Dauer 10 Minuten.	
/		
2,5%	Wässrige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
	—	Kein Injektionsschmerz, anfangs Hyperästhesie und Rötung geringen Grades, dann 4 Minuten Hypästhesie.
1%	—	Kein Injektionsschmerz, kaum noch hyperästhetisches Stadium, undeutliche Hypästhesie, Quaddel vergeht schnell.

Aspirin-Kalium hat dieselben Wirkungen, nur ist dieselbe von etwas längerer Dauer und größerer Intensität.

Die Wirkung der Salizylpräparate ist immerhin stark genug, um sie an Tieren demonstrieren zu können, bei denen Moukhtar (13) 4—6 Minuten Hypästhesie feststellen konnte. Reizerscheinungen fand er nicht.

Atophan.

Reines Atophan ließ sich wegen der schlechten Löslichkeit in Wasser nicht untersuchen; dagegen gelang es, aus einer Lösung von Atophan in der eben annähernd neutralisierenden Menge Natronlauge oder Ammoniak durch Eindampfen die Salze in abwägbare Form zu erhalten; besser ließ sich Atophan-Natrium herstellen. Die für Atophan-Na (271) und Atophan-NH₄ (266) zu 7% gewählte Konzentration (in Analogie zu den vorher untersuchten aromatischen Verbindungen) zeigte beide Male starke Hämolyse, die erst unterhalb 1% in Kochsalzlösung fortblieb. Die Reaktion war ganz schwach alkalisch.

Unzweifelhaft hat Atophan eine deutliche lokal empfindungslähmende Eigenschaft, die zum Teil allerdings durch Gewebsschädigung bedingt ist.

Nach Starkenstein (17) wird die Entwicklung der Senfölechemosis am Kaninchen durch vorherige lokale Atophanbehandlung nicht verhindert. Jedoch leugnet er auch einen Zusammenhang zwischen der nach Resorption zustande kommenden antiphlogistischen Wirkung und der zentralen schmerzmindernden Wirkung; er glaubt den Einfluß auf die lokale Entzündung mit einer an allen Körperzellen angreifenden Protoplasmawirkung erklären zu sollen.

Versuch 21.

Injektion von Atophan-Natrium	Wirkung
	Nur isotonische bzw. durch Kochsalzzusatz isotonisch gemachte Lösungen.
7%	Schmerzen bei der Injektion, Umgebung gerötet, kurze Hyperästhesie der Quaddel, Zentrum weiß, darum bläuliche Zone, Peripherie der Quaddel normal, Anästhesie in allen 3 Zonen. Nach einigen Minuten wird das Zentrum auch bläulich, die beiden Zonen verkleinern sich. Komplette Anästhesie verschwindet in der äußeren Zone schnell. Nach kurzer Hypästhesie ist dort nach 20 Minuten wieder normale Sensibilität, nur für Temperatursinn noch Abschwächung. Die bläuliche Stelle im Zentrum ist punktförmig zusammengeschrumpft. Anästhesie im Zentrum dauert $\frac{1}{2}$ Stunde länger, Gewebsschädigung geht erst nach wenigen Tagen zurück.
4%	Quaddel wie oben, langsames Eintreten der Anästhesie in den Randpartien der Quaddel, dort 15 Minuten An- und folgend Hypästhesie, im Zentrum erlischt die Hypästhesie $\frac{1}{4}$ Stunde später.
2%	Noch Schmerzen bei der Injektion, Quaddel anfänglich normal, danach bläulich verfärbtes Zentrum, das dann aber wieder abblaßt. In der Peripherie 10 Minuten Anästhesie.
1%	Nur geringer Injektionsschmerz, langsames Einsetzen der Anästhesie, nach 6 Minuten keine Anästhesie mehr, auch nicht im Zentrum.
0,5%	Injektion mit Hautkribbeln verbunden, kein eigentlicher Schmerz. Nur vorübergehende Hypästhesie, Quaddel normal.

Versuch 22.

Injektion von Atrophan-NH ₄	Wirkung
	Kochsalzhaltige Lösungen.
4%	Injektionsschmerz. Kurze Hyperästhesie. Quaddel wie bei Atrophan-Na. Der Rand zeigt 15 Minuten Anästhesie, im Zentrum fast irreversible Gewebsschädigung.
1%	Quaddel neigt mehr dem normalen Typ zu, jedoch geringe Rötung, im Zentrum noch sicher nachweisbar. In den Randpartien der Quaddel 10 Minuten Anästhesie, im Zentrum länger.
0,3%	Nur flüchtige Hypästhesie in der normalen Quaddel.
0,1%	Keine Anästhesie mehr vorhanden.

Benzyl-Alkohol, Saligenin.

Benzyl-Alkohol (Mol.-Gew. 108) und Saligenin (Mol.-Gew. 124) hämolysierten, wie vorausszusehen war, sofort. Als physiologische Konzentration errechnete ich eine Lösung von 3,24 und 3,72‰. Die Lösungen in dieser Konzentration waren milchig trübe.

Versuch 23.

Injektion von Benzyl-Alkohol	Wirkung
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.
3,24‰	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, im Zentrum leichte Rötung, Injektionsquaddel von einem einige Millimeter breiten ödematösen Saum umgeben, Haut der Umgebung ebenfalls etwas geschwollen, Anästhesiedauer 45 Minuten, im Zentrum länger. Nach einigen Tagen fällt eine kleine trockene Hautborke im Zentrum ab.
2‰	Geringes Ödem, sofortige Anästhesie, Dauer 28 Minuten.
1‰	Nur eben nachweisbare urtikarielle Umrandung, Dauer der Anästhesie 8 Minuten.
0,5‰	Sofortige Anästhesie für 5 Minuten.
0,25‰	Nach 15 Sekunden Anästhesie für 1 Minute, Quaddel ohne Reizerscheinungen.
0,1‰	Keine anästhetische Wirkung.

Versuch 24.

Injektion von Saligenin	Wirkung
	Nur kochsalzhaltige Lösungen.
3,72‰	Kein Injektionsschmerz, sofortige Anästhesie, kein Ödem. Das Zentrum der Quaddel zeigt rötliche Verfärbung. Hier bleibt für mehrere Stunden Gefühllosigkeit, während im übrigen die Anästhesie nach 70 Minuten verschwindet.
2‰	Sofortige Anästhesie, Quaddel ohne Befund, komplette Anästhesie für 49 Minuten.
1‰	Anästhesie für 15 Minuten.
0,5‰	Sofortige Anästhesie, die 7 Minuten dauert.
0,25‰	Nach 30 Sekunden für 2 Minuten Anästhesie.
0,1‰	Befund wie Injektion von 0,9‰ NaCl.

Die Befunde zeigen, daß Benzyl-Alkohol und Saligenin sehr gute lokalanästhetische Wirkung ohne unangenehme Nebenwirkungen besitzen, bestätigen somit voll und ganz die Untersuchungen

von Hirschfelder, Lundholm und Norrgard (7) und rechtfertigen ihre praktisch therapeutische Anwendung in der Chirurgie und Zahnheilkunde, wie sie in Amerika geübt wird.

D. Salze.

Von anorganischen Salzen wurden Ca, Mg und K, Na-Salze untersucht. Als isotonische Konzentration wurde der unter Annahme voller Dissoziation sich ergebende Wert angenommen. Versuche an roten Blutkörperchen ergeben Hämolyse nur bei Abweichung von diesen Werten oder von neutraler Reaktion; die sauren Biphosphate hämolysierten im allgemeinen erst später als die Karbonate, die Bikarbonate wiederum später als die Biphosphate.

Versuch 25.

Injektion von CaCl ₂ siccum (110,9) Isotonie angenommen bei 1,1%	Wirkung
	Wässrige Lösungen.
10%	Geringer Injektionsschmerz. Hyperästhesie in der Umgebung, um die eigentliche Quaddel bildet sich ein bläulicher Saum, darum ein leicht erhabener, farbloser Ring (Exsudation). Anästhesie für sämtliche Empfindungsqualitäten, später Hautnekrose.
5%	Schmerzlose Injektion, Art der Quaddel wie bei 10%, Anästhesiedauer 15 Minuten, leichte Hypästhesie noch stundenlang nachweisbar infolge Gewebsschädigung, die aber restlos ohne Narbenbildung zurückging.
4%	Kein Injektionsschmerz, Quaddel wie vorher, Anästhesie 35 Minuten, nicht sehr in die Tiefe gehend.
2%	Kein Schmerz bei der Einspritzung, langsames Eintreten der Anästhesie. Der bläuliche Ring um die Quaddel nur undeutlich vorhanden. Gewebsschädigung restlos zurückgehend.
1,1%	Kein Injektionsschmerz, langsam eintretende geringfügige Anästhesie, 80 g Belastung werden nicht als Schmerz empfunden, Wärmesinn aufgehoben, Tastsinn nur gering abgeschwächt, Haarversuch zweifelhaft, zu Ende der Anästhesie färbt sich das Quaddelzentrum etwas bläulich, dort auch etwas länger Hypästhesie, sonst aber schnelles Schwinden der Quaddel.

Injektion von CaCl ₂ siccum (110,9) Isotonie angenommen bei 1,1 ⁰ / ₀	Wirkung	
	Wässrige Lösungen.	Kochsalzhaltige Lösungen.
0,5 ⁰ / ₀	Kein Injektionsschmerz, Quaddel ohne Befund. Dauer 18 Minuten.	Geringe Anästhesie, langsam nach der Injektion eintretend. Dauer 8 Minuten.
0,25 ⁰ / ₀	Geringes Kribbeln in der Haut, keine Gewebs- alteration, Hypästhesie für 9 Minuten.	Keine Anästhesie, nur leichte Hypästhesie für Wärme.
0,1 ⁰ / ₀	Mäßig. Injektionsschmerz, Quaddel normal, lang- sames Eintreten der An- ästhesie, die 20 Minuten dauert.	—

Versuch 26a.

Injektion von MgCl ₂ (95,26) Isotonie angenommen bei 0,95 ⁰ / ₀ (Reaktion neutral)	Wirkung	
10 ⁰ / ₀ 0,95 ⁰ / ₀	Befund wie bei CaCl ₂ . Injektion der isotonischen Lösung verursacht leichtes Haut- kribbeln, Anästhesie tritt langsam ein, Dauer 5 Minuten, Quaddel schwindet schnell.	

Versuch 26b.

Injektion von MgSO ₄ . Isotonie errechnet bei 1,8 aus Mol.-Gew. 120,36	Wirkung	
10 ⁰ / ₀	Mittlerer Injektionsschmerz, Umgebung der Quaddel gerötet und ödematös, nach passagerer Hyperästhesie komplette Anästhesie, die von der Peripherie zum Zentrum langsam (¹ / ₂ Stunde) abflaut. Quaddel schwindet erst spät, nicht ganz die krasse Wirkung wie bei 10 ⁰ / ₀ NaCl.	
5 ⁰ / ₀ 1,8 ⁰ / ₀	Erscheinungen geringer. Resultat der Injektion wie bei 0,95 ⁰ / ₀ MgCl ₂ .	

Versuch 27.

Injektion von K	Wirkung
KCl	75,45, errechnete Isotonie bei 1,15%. Injektion der 1,15%igen Lösung verursacht heftigen Schmerz, dann Anästhesie bei Berührungen, während der tiefe Druck noch schmerzt. Darauf völlige Anästhesie, für 12 Minuten Rötung der Umgebung, Quaddel normal.
KI	166, errechnete Isotonie bei 2,49%. Injektion dieser Lösung mit heftigen Schmerzen und Hyperästhesie der Umgebung und tieferer Schichten. Oberfläche bereits anästhetisch, während tiefer Druck noch Schmerzempfindung hervorruft, Quaddel normal, Dauer der Anästhesie 15 Minuten.
KNO ₃	102, errechnete Isotonie bei 1,5%. Injektionsbefund wie bei KI. Dauer 14 Minuten.
KBr	119, errechnete Isotonie 1,79%, wie bei KI. Dauer 15 Minuten.
K ₂ SO ₄	174, Isotonie bei 1,74%, Wirkung wie bei KI. 0,4% K ₂ SO ₄ in 0,9% NaCl hat kaum noch merkliche Wirkung und doch ist eine 0,4%ige K ₂ SO ₄ -Lösung nach Kochmann und Hofmann imstande, die Novokainwirkungen zu verstärken. Ich konnte ebenso wie Braun diese Beobachtung nur bestätigen. So war die Injektion einer 5%igen Novokainlösung in 0,4% Kaliumsulfat schmerzlos und hatte eine fast 12 Minuten längere Wirkung zur Folge wie einfaches Novokain in gleicher Konzentration. Die Wirkungsgrenze des Novokains nach unten wurde durch Kaliumsulfatzusatz nur unwesentlich verändert.
K ₂ CO ₃	140, Injektion der als isotonisch berechneten Lösung von 1,4%, alkalische Reaktion. Heftiger Schmerz bei der Injektion, noch heftiger wie bei KI. Anfangs Hyperästhesie, Rötung der Umgebung stärker ausgesprochen wie bei den übrigen K-Salzen. Geringe Andeutung von Urtikabildung rings um die Quaddel. Zentrum bläulich verfärbt, Anästhesie im Zentrum 1/2 Stunde, in der Peripherie 11 Minuten.
KHCO ₃	100, Lösung von 1,7% (errechnete Isotonie, leicht alkalische Reaktion) injiziert ergibt lebhaften Injektionsschmerz, Anästhesie für 100 g Belastung, gute Anästhesie erst 5 Minuten nach der Einspritzung, Dauer 8 Minuten, Quaddel normal, schwindet schneller als die von K ₂ CO ₃ .
K ₂ HPO ₄	174, Injektion der alkalisch reagierenden Lösung von 1,76% (Isotonie) ergibt sehr lebhaften Injektionsschmerz, dann Hyperästhesie mit folgender Anästhesie von 12 Minuten Dauer. Quaddel normal.
KH ₂ PO ₄	136, Lösung von 1,3%, Reaktion schwach sauer, lebhafter Reaktionsschmerz, langsames Eintreten einer 9 Minuten dauernden Wirkung.

Versuch 28.

Injektion von Na	Wirkung
NaCl	Keine Wirkung (vgl. oben S. 179).
NaI	149,97, errechnete Isotonie bei 2,24%. Injektion der Lösung: Heftiger Schmerz bei der Einspritzung mit schnell vorübergehender Hypästhesie gegen Wärme. Quaddel normal.
Na ₂ CO ₃	Alkalische Reaktion. Als isotonisch angenommen eine Lösung von 1,06%. Wirkung: Heftiger Injektionsschmerz, sofortige Kontraktion der Arrectores pilorum, nach 2 Minuten schwindet dieses Phänomen, 5 Minuten Hypästhesie, dann bläuliche Verfärbung der Quaddel im Zentrum, darum markstückgroße Rötung und Schwellung, dabei Auftreten der Anästhesie in den Randpartien. Die bläuliche Verfärbung im Zentrum schwindet nach 1/2 Stunde. Anästhesie dauert in der Peripherie 5, im Zentrum 20 Minuten. Im Zentrum erhebt sich nach einigen Stunden die Haut blasig und läßt sich ohne Mühe abziehen, Abheilung durch Krustenbildung.
NaHCO ₃	83, Lösung von 1% als isotonisch mit leichter alkalischer Reaktion bewirkt keinen Injektionsschmerz, aber auch keine Anästhesie. Die von Gros aufgestellte Behauptung, das unwirksame NaHCO ₃ verstärke die Wirkung des Novokains um das vierfache, habe ich nachgeprüft und gefunden, daß 5 g Novokain + 1 g NaHCO ₃ : 100 keine besondere Abweichung von der einfachen 5%igen Novokainlösung aufwies. Allerdings fand ich, daß diese annähernd 6%ige Novokain-Bikarbonat-Lösung nicht den sofortigen hämolytischen Einfluß auf rote Blutkörperchen zeigte wie Novokainhydrochlorid. Dagegen fand ich, daß in der Tat eine Lösung von 2 g Novokain + 1,2 g Natriumbikarbonat in 100 g Wasser die einfache 2%ige Novokainlösung bei weitem, fast bis zum 3—4fachen an Wirkung übertraf. Braun hat dies nicht bestätigen können. Allerdings ist auch nicht ersichtlich, welche Lösungen er gebraucht hat.
Na ₂ SO ₄	142, Lösung von 1,24% als isotonisch angenommen, injiziert. Kein Injektionsschmerz, keine Anästhesie.
Na ₂ HPO ₄	142, Isotonie bei 1,4%, Reaktion alkalisch. Ziemlicher Schmerz bei der Injektion dieser Lösung, keine Anästhesie, Quaddel normal.
NaH ₂ PO ₄	119, Isotonie bei 1,2%, Reaktion schwach sauer. Prickelnder Schmerz bei der Injektion, sofortige Anästhesie für 2—3 Minuten, dann ebenso lange Hypästhesie. Dann wieder normale Sensibilität. Quaddel ohne Befund.

Die Untersuchung der Salze auf ihre lokalanästhetische Wirkung ergab nach Obigem für bestimmte Gruppen eine deutliche Anästhesie. Allerdings ging die Anästhesie oft mit einer gewebsschädigenden Komponente einher. Das untersuchte Kalziumsalz zeigte eine hinreichende Lähmungswirkung auf die Sensibilität, Magnesiumsalze hatten eine viel schwächere Wirkung, waren dafür aber auch frei von Reizwirkungen.

Die meisten Natriumsalze hatten weder eine Reizung noch Anästhesie zur Folge; wo beides doch eintrat, wie bei Na_2CO_3 und NaH_2PO_4 , lag dieses an der alkalischen bzw. saueren Reaktion des Mittels. Die Ansicht Kochmanns, daß die Wirkung des Natriumkarbonates durch die bei der hydrolytischen Spaltung auftretenden OH -Ionen begründet sei, kann ich nur unterschreiben; hatte doch eine 0,9%ige NaCl -Lösung, die ich bis zur alkalischen Reaktion von der Stärke wie sie Na_2CO_3 besaß, mit NaOH versetzt hatte, dieselben gewebsschädigenden und gefühlslähmenden Eigenschaften wie die 1,06%ige Na_2CO_3 -Lösung. Merkwürdiger Weise erwähnt Hacker nichts von der anästhetischen Wirkung der Hydroxylionen. In Natriumbikarbonat ist nach Wiki(18) die hydrolytische Spaltung zu schwach, um eine Wirkung durch OH -Ionen erzielen zu können; die Wirkung des Kaliumbikarbonats schreibt er daher naturgemäß dem K -Ion zu.

Die Kaliumsalze haben sämtlich eine ausgesprochene Reizwirkung, der eine Lähmung der Sensibilität folgt, wie bereits Hacker (5) festgestellt hat. Auch das organische Kaliumsalz (Kalium-Aspirin) war wirksamer als die organischen Natriumsalze, da hier die schwache Wirkung des Säureions verstärkt wurde durch die markante Einwirkung des Metallions Kalium.

Wikis Versuche mit anorganischen Salzen stimmen im wesentlichen mit meinen Resultaten überein, nur vermißt man, wie so oft, Angaben über die Gewebsalteration an der Haut. Wikis(17) Resultate wurden von Guthree und Lee(4) auf Grund ihrer Erfahrungen an Frosch, Schildkröte und Mensch angezweifelt. Die beiden Autoren wollen an Stelle der von Wiki(17) gefundenen Anästhesie stets eine Reizwirkung ohne Anästhesie bei Applikation größerer Salzmengen von MgSO_4 und MgCl_2 beobachtet haben. Ich kann nur bestätigen, daß ich sehr wohl eine lähmende Wirkung, zumal bei hypertonen Lösungen verbunden allerdings mit deutlicher Reizung des Gewebes, gefunden habe. Es ist mir unverständlich, weshalb Guthree und Lee nicht wenigstens bei Benutzung hypertoner Lösungen eine anästhetische Wirkung bekommen haben, sie sogar nicht einmal erwarteten.

V. Gesamtbesprechung der Ergebnisse.

Beim Überblick über die Gesamtheit der Versuche läßt sich sagen, daß die Vermutung, den Antipyreticis sei eine elektive Wirkung auf die Nervenendorgane eigen, durch meine Versuche keine Stütze hat erfahren können. Vielmehr unterschied sich die Wirkung der Antipyretika kaum von der Vielgestaltigkeit der Wirkung anderer Stoffe, die nicht die sonstigen Eigenschaften der Antipyretika besitzen. Dies ist auch dann noch der Fall, wenn man die verschiedene Dosierung im Organismus in Rechnung setzt. Vergleicht man z. B. die Wirkung des Morphinchlorids mit der des Natrium sali-

cylicum, so kann man innerliche Dosen von 0,01 und 1,5 vielleicht als ungefähr gleichwertig ansehen; man findet also einen Unterschied der allgemeinen schmerzstillenden Wirkung, der mehr als das 100fache ausmacht, während die lokale Wirkung nur um das 6fache verschieden ist. Betrachtet man Anelektrolyte, so ergibt sich z. B. eine absteigende Stufenleiter von Saligenin über Urethan zu Pyramidon für deren lokalanästhetische Wirkung, während in bezug auf allgemeine Schmerzstillung bei entzündlichen Prozessen das Pyramidon sich an die Spitze dieser Gruppe stellt. Falls man also nicht die Hypothese machen will, daß im entzündeten Gewebe die Bedingungen für eine lokalanästhetische Wirkung andere sind als am gesunden, wird man den Grund für den schmerzlindernden Einfluß des Antipyrins usw. auf entzündliches Gewebe doch ausschließlich in einer Wirkung auf das Zentralnervensystem zu suchen haben. Gegenüber der angedeuteten Hypothese ist jedoch zu bemerken, daß die meisten Antipyretika selbst eine leichte Entzündung hervorriefen, so daß eine vorhandene elektive Wirkung auf entzündliches Gewebe wohl hätte zum Ausdruck kommen müssen. Auch brachte mir eine Injektion in eine Dioninurtikaria keine veränderte Antipyrinwirkung. Das einzige, was Antipyrin und Pyramidon qualitativ von den sonst geprüften Substanzen unterschied, war ihr harnstoffartiges Verhalten gegen Blutkörperchen. Im übrigen aber zeigten sämtliche Substanzen eine mehr oder minder starke Lähmungswirkung auf die sensiblen Terminalorgane. Verknüpft war die anästhetische Wirkung sehr oft mit einer gewebsschädigenden, ein Umstand, auf den schon Heinze und Braun gelegentlich aufmerksam gemacht haben. Manches Mittel, wie Atophan, Kaliumsalze usw. hätte mit Recht im Sinne Liebreichs und seiner Schüler die Bezeichnung: Anästheticum dolorosum verdient. Die Wirkung der hypotonischen Lösungen war immer stärker als die der gleichprozentigen isotonischen (infolge Hinzukommens der Quellungsanästhesie). Im allgemeinen stand der Unterschied in iso- und hypotonischer gleichprozentiger Lösung in einem gewissen Verhältnisse. Äußerst auffallend dagegen war der Unterschied einer wässerigen und einer kochsalzhaltigen Antipyrinlösung.

Die Höhe der Wirkung sämtlicher isotonischer Lösungen desselben Stoffes fiel von einem bestimmten Niveau bis Null. Die Kurve der wässerigen Lösungen geht von einem Höhepunkte aus, der bei einer bestimmten Hypertonie der Lösung erreicht ist, abwärts bis zur bestimmten isotonischen Konzentration, dann noch weiter bis zu einer hypotonischen fallend, bei der einerseits die geringe Konzen-

Tabelle der Wirksamkeit der wässerigen isotonischen Lösungen sowie der unteren Wirkungsgrenze.

Substanz	Anästhesie- dauer in Minuten	Nebenbefund	Wirksame Grenz- konzentration g:100 ccm	Millimol in 100 ccm	Im Verhältnis zur errechneten Isotonie
Cocain. mur.	65	—	0,005	0,0015	1:1160
Novokain	25	—	0,025—0,01	0,09—0,036	1:218—1:548
Dionin	30	Sekundärquaddel	0,05	0,14	1:160
Codein. phosph.	20	»	0,5	1,25	1:16
Morph. mur.	15	»	0,5	1,55	1:16
Chinin. mur.	} Mehrere Stunden	Nekrose	0,025	0,07	1:228
Optochin. mur.		»	0,01	0,027	1:600
Vucin. mur.		»	0,005	0,01	1:1200
Eucup. bimur.		»	0,001	0,0022	1:6000
Urethan	15	leichte Gewebsschädigung	1,0	11,0	1:2,7
Chinin-Harnstoff	60	sehr leichte Entzündung	0,05	—	1:114
Antipyrin	10	fast = 0	1,0	5,3	1:516
Pyramidon	10	» = 0	2,0	8,6	1:3
Melubrin	1—2	» = 0	9,0	41	1:1
Natr. salicyl.	10	vorher Hyperästhesie	3,0	22	1:1,3
Natr. acetyl. salicyl.	10	» »	2,5—1	11,5—3,8	1:2—6
Atophan-Na	20	leichte Gewebsschädigung	etwa 0,75	2,8	1:9,21
Benzylalkohol	45	Ödem	0,25	2,3	1:13
Saligenin	70	»	0,25	2	1:15
Salze: CaCl ₂	17	leichte Sekundärquaddel	0,5	9	1:2
MgCl ₂	5	leichtes Kribbeln	—	—	—
MgSO ₄	5	» »	—	—	—
KCl	12	leichte Rötung	—	—	—
KI	15	starke Hyperästhesie vorher	—	—	—
KNO ₃	14	» » »	—	—	—
KBr	15	» » »	—	—	—
K ₂ SO ₄	15	» » »	—	—	—

tration des Mittels nicht zu einer höheren Wirkung ausreicht, andererseits die Lösung noch nicht stark genug verdünnt war, um die Wirkung zu verstärken; dann steigt bei zunehmender Hypotonie die Kurve wieder, bis sie auf der Höhe des Wirkungsgrades reinen Wassers angelangt ist; bei gut wirksamen Mitteln konnte der Quellungs- und Schrumpfungsschmerz lange betäubt werden; bewirkte das Mittel nicht schon an sich Gewebsschädigungen, so ver-

schwand eine mit isotonischer Lösung angelegte Quaddel kurze Zeit nach der Injektion wieder; eine leichte Gewebsverdickung war aber auch noch bis zum Abklingen der Wirkung festzustellen. Die Quaddel, die nur mit geringschädigenden Substanzen angelegt war, sank eben-

Wirkungsdauer in Minuten

Kurve 1 zeigt auf der Ordinate aufgetragen die Wirkungsdauer (An- oder Hypästhesie) verschiedener Substanzen in wässrigen Lösungen, deren Prozentgehalt sich auf der Abszisse ablesen läßt. Man sieht, wie die Kurve bei Abnahme der Konzentration von einer gewissen Höhe langsam auf ein Minimum herabfällt, um dann bei immer geringer werdender Konzentration wieder bis zur Wirkungshöhe von Wasser anzusteigen.

falls schnell in das Hautniveau zurück, konnte aber noch nach Stunden oder Tagen als Infiltrat palpiert werden. Im allgemeinen verblieb die Quaddel um so länger, je weiter die Konzentration von der Isotonie entfernt war.

Der Typus des Anästhesieverlaufs war ständig derselbe: Komplette Lähmung von Temperatur und Schmerzsinne, weniger tiefe des Tast- und Drucksinnes; dann Wiederkehr des Tast-Drucksinnes, der Schmerz- und zuletzt der Temperaturempfindung. Eine Vergleichung

Kurve 2 zeigt die Wirkungsdauer derselben Lösungen wie auf Kurve 1, wenn sie durch entsprechenden NaCl-Zusatz isotonisch gemacht sind. Man sieht viele Lösungen schon weit vor der 0-Konzentration den letzten Grad von Wirksamkeit erreichen. Die gestrichelten Linien bedeuten hier Hypästhesie.

der einzelnen Mittel in bezug auf ihre Brauchbarkeit als lokales Anästhetikum ist sehr schwierig, da die Differenz nicht allein in der Intensität der Wirkung, sondern vor allem in dem verschiedenen gewebsschädigenden Verhalten besteht. Wenn man nur unter Be-

rücksichtigung der Dauer der Anästhesie Feststellungen machen will, so dürften sich diese mit den beigegebenen Kurven decken.

Kurve 3 zeigt wie Kurve 2 nur Wirkungen isotonischer Lösungen, doch sind immer auf derselben Ordinate äquimolekulare Lösungen bezeichnet. Die Zahlen der Abszisse bedeuten Bruchteile der als isotonisch betrachteten Konzentration der Substanzen, die überall gleich 1 gesetzt wurde.

Literatur.

1. H. Braun, *Örtliche Betäubung* (1919, 5. Auflage). Die mehrfach im Text angegebenen Autoren finden sich im Literaturverzeichnis von Braun zitiert. —
2. v. Frey, Über die Druckpunkte an den Haarbälgen. Bericht d. kgl. sächs. Gesellsch. der Wissenschaften zu Leipzig, mathem. phys. Kl. 1894—1896. —
3. Gros, Über die Wirkung verschiedener Novokainsalze. Archiv für exp. Path. u. Pharm., Bd. 67, Heft 2. —
4. C. C. Guthrie and Lee, Laking of blood by hypertonic solutions. Proceedings of the Society for Experimental-Biology and Medicine 1914, Vol. XI, S. 5. —
5. Friedrich Hacker, Versuche über die Schichtung von Nervenenden in der Haut. Reversible Lähmungen von Hautnerven durch Säuren und Salze. Z. f. Biol. 1914, Bd. 64, S. 4 u. 5. —
6. Handovsky, Untersuchungen über partielle Hämolyse. Arch. f. exp. Path. u.

Pharm. 1912, Bd. 69. — 7. Hirschfelder, Lundholm, Norrgard, The local-anaesthetic actions of saligenin and other phenylcarbinols. Journ. of Pharm. and exp. Th. 1920, Bd. 15, 4, S. 261—270. — 8. Kochmann, Über die Kombination von Arzneimitteln D. M. W. 1912, 34. — 9. Luger, Zur Kenntnis der Chininhämolyse, Bioch. Ztschr. 117, 3—6. 1921. — 10. Macht, Johnson und Bollinger, Peripheral action of the Opiumalkaloids. Effect on the sensory nerve terminals. Journ. of Pharm. and exp. Th., 1916, Vol. VIII. — 11. Martin, Grace, Mc Guire, The influence of drugs on the human sensory-threshold. Journ. of Pharm. and exp. Th. 1915, Vol. VI. — 12. Morgenroth und Ginsberg, Über die Wirkung der Chinaalkaloide auf die Cornea. B. kl. W. 1912, 46; 1913, 8. — 13. Akil Moukhtar, De l'action des alcaloids de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensibles cutanées. C. r. hebdom. des séances et mem. de la soc. de Biol. 1909, Bd. 61, S. 1. — 14. Picard, Anästhesieversuche mit Eukupin. M. m. W. 1920, 28. — 15. Protz, Über die Wirkung einiger Anästhetikachloride und deren Mischung mit Natriumbikarbonat auf die Froschhaut. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, Heft 3—4. — 16. Schöne, Über antiseptische Wundbehandlung und die Einwirkung einiger Antiseptika auf die Gewebe. Arch. f. kl. Chir., Bd. 113, S. 1 u. 2. — 17. Starkenstein, Über die Wirkung des Atophans. Bioch. Z. 106, Heft 4—6. — 18. Wiki, Recherches experimentales sur l'action analgésique locale de quelques médicaments. Journ. de Physiol. et Path. gén. 1913, Bd. 15. — 19. Wolff, Über subkutane Injektionen von Antipyrin. Th. Monatsh. 1888, S. 279.