III. Ueber Holocaïn, ein neues Anæstheticum.¹⁾

Von Dr. G. Gutmann, Augenarzt in Berlin.

Im November vorigen Jahres übergab mir Herr Dr. E. Täuber, Privatdocent an der technischen Hochschule in Charlottenburg, ein Präparat zur Untersuchung am Auge, das nach Aussage des Herrn Dr. R. Heinz in Jena geeignet sein sollte, das Cocaïn in manchen Fällen mit Vortheil zu ersetzen. Da meine Untersuchungen ergeben haben, dass wir es hier in der That mit einem Mittel zu thun haben, das in mannichfacher Beziehung Vorzüge vor dem Cocaïn darbietet, so gestatte ich mir die Ergebnisse der in meiner Klinik ausgeführten Versuche, bei denen mich meine Assistenten, Herr Dr. Stern, Dr. Pick und insbesondere Herr Dr. Löwenstamm unterstützt haben, in Kürze hier mitzutheilen.

Ueber die chemische Natur des Holocaïns schreibt Herr Dr. Täuber folgendes: Das Holocaïn ist p-Diaethoxyaethenyl-diphenylamidin. Es gehört also zu der längst bekannten Körperklasse der Aethenylamide und steht andererseits in nahen Beziehungen zum Phenacetin (Acetyl-p-Phenetidin). Durch Vereinigung molecularer Mengen von Phenacetin und p-Phenetidin unter Wasser-austritt wird Holocaïn gebildet, nach der Gleichung:

Dasselbe ist eine schön krystallisirende, in Wasser unlösliche, kräftige Base vom Schmelzpunkt 121°, die krystallisirende, schwer lösliche Salze bildet. Das salzsaure Salz krystallisiert in weissen Nadelchen, welche in siedendem Wasser reichlich löslich sind, dagegen enthält die kalt gesättigte Lösung nur etwa 2,5% des Salzes. Die wässrige Lösung schmeckt schwach bitter, reagiert vollkommen neutral und wird durch Kochen nicht verändert. Nimmt man das Kochen in Glasgefäßen vor, so tritt bisweilen eine Trübung der Lösungen ein. Diese Trübung rührt daher, dass das Glas häufig kleine Mengen Alkali an siedendes Wasser abgibt und dass das Alkali eine entsprechende Menge der unlöslichen Amidinbase in Freiheit setzt. Die Lösungen klären sich indessen bald, da die ausgeschiedene Base sich zu Boden setzt; auch dürfte die Ausscheidung wegen ihrer lockeren Beschaffenheit überhaupt nicht störend sein. Die Unlöslichkeit der Base in Wasser leistet im Gegentheil die Gewähr, dass die Lösungen der Salze, selbst bei Benutzung schlechten Glases, stets völlig neutral bleiben. Durch Filtriren kann man natürlich die Trübung beseitigen, und verwendet man zum Kochen nicht Glas- sondern Porzellangefäße, so wird die Trübung überhaupt niemals eintreten. Die Lösungen des salzsauren Holocaïns erwiesen sich im übrigen sehr haltbar; die 1%ige Lösung liess, auch nachdem sie länger als zwei Monate im offenen Gefäße gestanden hatte, nicht die geringste Trübung erkennen.²⁾

Zur Anwendung gelangte eine 1%ige wässrige Lösung des salzsauren Holocaïns, welche ich zunächst am Kaninchenauge erprobte. Beim Kaninchen bewirkten drei bis vier Tropfen des Mittels, in den Bindehautsack und auf die Hornhaut geträufelt, nach einer halben bis einer Minute deutliche Anästhesie der Hornhaut, geringere der Conjunctiva. Bereits nach zwei Minuten erlosch der Corneareflex, die Anästhesie dauerte circa zehn Minuten. Die Farbe der Conjunctiva änderte sich nicht, eine Abblassung trat nicht auf. Die Hornhautoberfläche blieb feucht, platt und glänzend. Die Pupille blieb in Grösse und Form unverändert und reagierte auf Lichteinfall, die Spannung des Auges wurde nicht beeinflusst. Allgemeinerscheinungen toxischer Natur habe ich nach Einträufelung von vier Tropfen nicht beobachtet. Jedoch bewirkte eine Pravazspritze der wässrigen 1%igen Holocaïnlösung, welche ich einem grauen Kaninchen von 500 g Gewicht unter die Bauchhaut injizierte, also 0,01 Holocaïn, nach 2½ Minuten beginnenden Trismus, nach 10 bis 11 Minuten tonische Streckkrämpfe der Extremitäten mit Opisthotonus, zugleich wurde die Athmung dyspnoisch, das Thier lag auf der Seite, unfähig sich auf den Füssen zu halten. Als nach 16 Minuten die Pupillen sich maximal erweiterten und die Lichtreaction derselben sehr träge wurde, injizierte ich versuchsweise 0,01 Morphium subcutan unter die Bauchhaut. Trotzdem traten noch tonische Krämpfe in den Extremitäten und Opisthotonus, aber in längeren Intervallen auf. Zwei Stunden nach der Holocaïneinspritzung wurden diese Krämpfe noch beobachtet, dann hörten sie auf, das Thier kam wieder auf die Beine. Nach sechs Stunden waren Puls und Athmung wieder normal, und das Thier sass noch

ruhig da, konnte sich aber selbständig fortbewegen. Am anderen Morgen war das Thier munter und frass.

Beim Menschen wurde das Mittel bisher in 30 Fällen versucht, und zwar bei 8 normalen Augen, in 13 Fällen von Fremdkörpern der Hornhaut, bei 2 Hornhautentzündungen und in 7 Fällen bei Augenoperationen. Stets wurden zwei bis fünf Tropfen möglichst auf die Hornhaut geträufelt, und in Zeitintervallen von ein bis zwei Minuten wurde die Empfindlichkeit der Hornhaut, resp. der Bindehaut durch Berührung mit dem Knopf einer sterilisirten Sonde geprüft, nachdem bereits vor der Einträufelung normale Reflexerregung festgestellt war. Von subcutanen Injectionen habe ich mit Rücksicht auf die beim Thier festgestellte toxische Wirkung Abstand genommen.

1. Unmittelbar nach der Einträufelung wird zumeist, wie beim Cocaïn, ein schwaches Gefühl von Brennen empfunden, zu einer wesentlichen Injection der Conjunctiva, resp. zu einer Vermehrung einer vorher schon dagewesenen kommt es nicht. Diese kleine Reizung ist nach einer halben bis einer Minute verschwunden.

2. Bei einmaliger Einträufelung von drei bis fünf Tropfen des Holocaïns ins Auge tritt bereits nach einer Minute totale Anästhesie der Cornea hervor von durchschnittlich neun Minuten Dauer, es erfolgt Aufhebung der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit und der Reflexerregbarkeit, Herabsetzung der Schmerz- und der Temperaturempfindung. Die Conjunctiva zeigt keine so starke Anästhesie, jedoch ist auch hier die Berührungsempfindlichkeit soweit herabgesetzt, dass die Berührung mit dem Sondenknopf nicht empfunden, der Lidreflex nur in wenigen Fällen ausgelöst wurde. Die Hornhautoberfläche bleibt feucht, platt und glänzend.

So konnten an wenig injicirten Augen in zwölf Fällen Fremdkörper aus der Cornea, ohne dass die Patienten eine Spur von Reflexempfindlichkeit zeigten, bequem entfernt werden. Die meisten empfanden nicht einmal die Berührung mit der Spitze der Fremdkörperradel. In einem Falle konnten sechs Minuten nach Entfernung des Fremdkörpers die restirenden, tief in der Cornea sitzenden Rosttheilchen, ohne dass eine nochmalige Einträufelung erfolgt war, auf das genaueste entfernt werden.

Auch am stark entzündeten Auge mit stark injicirter Conjunctiva (bei eitrigem Hornhautgeschwür mit Iritis) war die Anästhesie der Cornea nach einmaliger Einträufelung von vier Tropfen eine vollkommene, so dass ich die galvanokaustische Verschorfung des Hornhautgeschwürs, das nahe der Mitte der Hornhaut sass und ungefähr 2½ mm Durchmesser hatte, nach 2½ Minuten ausführen konnte. Beim Fassen der Conjunctiva mit der Schlosspincette zuckte Patient, empfand aber keinen Schmerz, hielt während der Operation sehr gut still und hatte nur eine Spur brennender Empfindung. Die Anästhesie war an diesem Auge sieben Minuten nach der Einträufelung noch vorhanden.

In einem anderen Falle habe ich die Galvanokaustik im medialen unteren Quadranten der Cornea nach Einträufelung von vier Tropfen der 1%igen sterilisirten Lösung bei einem 15jährigen Knaben mit torpider Keratitis fascicularis ausgeführt. Auch hier wurde das Ansetzen der Fixirpincette und das Einlegen des Sperrers 6½ Minuten nach der Einträufelung des Holocaïns nur als geringer Druck empfunden, das Brennen spürte Patient jedoch als Schmerz, freilich waren sieben bis acht Minuten nach der Einträufelung vergangen. Nach zwölf Minuten war jedoch die Hornhaut noch für Berührung mit der Sonde unempfindlich.

In einem anderen Falle, bei einem sehr empfindlichen Kranken, handelte es sich um die Nachfärbung eines bereits einige Tage vorher unter Cocaïnanästhesie tätowirten Leukoms der Cornea, das im medialen unteren Quadranten von einem anderswo galvanokaustisch verschorften Ulcus corneae zurückgeblieben war. Beim Fassen der Conjunctiva bulbi mit der Pincette zuckte Patient und empfand einen leichten Schmerz. Die Stiche der Tätowirnadeln wurden 4 Minuten nach der Einträufelung von vier Tropfen der sterilisirten Holocaïnlösung so wenig gespürt, dass Patient das Auge vollkommen ruhig hielt. Nach 8 bis 9 Minuten wurde kaum die Berührung mit der Nadelspitze wahrgenommen. Noch nach 10½ Minuten waren die mittleren Theile der Cornea anästhetisch, während am durchsichtigen Rande wieder Berührung gespürt wurde.

Bei einem anderen Patienten mit einem grossen Leucoma adhaerens, das im medialen unteren Quadranten der Cornea sass und sich über die Mitte der Hornhaut präpupillar nach oben erstreckte, sollte 8 Tage nach ausgeführter Iridektomie die Tätowirung des Leukoms gemacht werden. Sie gelang mir unter Holocaïnanästhesie vollkommen. 2½ Minuten nach der Einträufelung von 5 Tropfen sterilisirter Holocaïnlösung verursachte das Einlegen des Sperrers keinen Schmerz, das Fassen der Conjunctiva mit der Pincette wurde nicht empfunden, die Nadelstiche der Tätowirnadel nicht gespürt, ebensowenig das Verreiben der Tusche mit dem Spatel. Auch noch 12 bis 13 Minuten nach der einmaligen Einträufelung wurden Nadelstiche am Rande des Leukoms nicht empfunden. Noch nach 15 Minuten war die Cornea unempfindlich gegen Berührung, während die Con-

¹⁾ Nach einem in der Sitzung der Berliner ophthalmologischen Gesellschaft am 18. Februar d. J. gehaltenen Vortrage.

²⁾ Das Holocaïn wird, wenn es sich auch fernerhin bewährt, von den Farbwerken vormals Meister Lucius & Brüning in Höchst a. M. in den Handel gebracht werden.

junctiva bulbi wieder Empfindlichkeit zeigte. Eine einige Tage später vorgenommene Nachfärbung der Randtheile des Leukoms, da wo es mit der Iris verwachsen war, ergab auch hier dieselbe Anästhesie.

Bei einer Schieloperation konnte ich die Wirkung des Cocaïns mit der des Holocaïns vergleichen. Bei einem Patienten von 14 Jahren mit alternirendem Strabismus convergens von Schielablenkung hatte ich das linke Auge unter Cocaïnanästhesie tenotomirt. Patient erhielt zweimal von einer 4%igen und einmal von einer 10%igen Cocaïnlösung eingeträufelt. Diese Methode bevorzuge ich bei Schieloperationen seit dem Herbst 1894 auf Nieden's Vorschlag, der mit 20%iger Cocaïnlösung ohne Schaden für die Cornea eine gute, auch für Vernähtungen ausreichende Anästhesie erzielte. Am Nachmittag, also ca. 3 bis 4 Stunden nach der Operation, bekam Patient eine typische Cocaïntoxication, Blässe, kalten Schweiß, kleinen und schnellen Puls und Erbrechen und erholte sich nach schwarzem Kaffee und Morphinum sehr schnell. Solche Intoxicationen beobachten die Augenärzte auch nach Einträufeln der gewöhnlichen 2 und 4%igen Cocaïnlösungen nicht selten. Schon in der Litteratur des Jahres 1884 und 1885 haben Knapp¹⁾, Bellarminow²⁾ u. a. darüber berichtet.

Einige Tage später tenotomirte ich das rechte Auge unter Holocaïnanästhesie. Auch hier erfolgte eine Minute nach der Einträufelung von 4 Tropfen Anästhesie. Die Berührung der Conjunctiva wird empfunden, das Fassen der Muskelsehne mit der Pincette, das Abpräpariren mit der Scheere ist ebenso wenig schmerzhaft, wie das darauf folgende Anspannen der Sehnenreste mit dem Schielhaken. Patient giebt zu, weniger Schmerzen empfunden zu haben als bei der unter Cocaïnanästhesie nach derselben Methode ausgeführten Operation auf dem andern Auge, was immerhin bemerkenswerth ist, da die Patienten häufig bei der Tenotomie des zweiten Auges empfindlicher sind. Die Blutung war freilich etwas stärker als auf dem erstoperirten Auge. Eine toxische Allgemeinwirkung trat nach dieser Operation nicht auf. Auch hier war die Pupille unverändert, desgleichen die Spannung des Auges.

Schliesslich habe ich das Mittel noch bei der Discision eines weichen immaturren Stares in derselben Weise angewandt. Auch hier wurde 3½ Minuten nach der Einträufelung das Einlegen des Sperrers nur als leichter Druck gespürt; ebenso das Ansetzen der Fixirpincette. Das Einstechen der Schweigger'schen Discisionsnadel wird nicht empfunden. Die Ausspülung des Conjunctivalsackes mit Sublimat 1:5000 vor und nach der Operation erzeugte hier ebensowenig wie bei den oben besprochenen Operationen eine brennende Empfindung. Erst acht Minuten nach der Einträufelung beginnt das lästige Brennen, über das die Patienten ja auch bei Cocaïnanästhesie stundenlang klagen, und hörte zwei Stunden nach der Operation auf.

3. Die Dauer der Anästhesie schwankte also zwischen 5 und 15 Minuten, sie betrug durchschnittlich 9–10 Minuten. In mehreren Fällen dauerte dieselbe über zehn Minuten. Die Zeit reicht vollkommen zur Ausführung jeder extra- und intraocularen Operation aus. Die Dauer kann verlängert werden durch Nachträufelung des Mittels. Genauer über eine cumulirende Wirkung muss noch festgestellt werden.

4. Die Cornea blieb in allen Fällen während der ganzen Zeit der Anästhesie feucht, glatt und glänzend, eine Epithelvertrocknung, wie beim Cocaïn, trat nicht ein.

5. Die Spannung des Augapfels war in allen Fällen unbeeinflusst, eine Spannungsverminderung, wie beim Cocaïn, habe ich nicht beobachtet.

6. Die Pupillenweite blieb unverändert, weder Erweiterung, noch Verengung³⁾ konnte bemerkt werden. Auch trat nicht, wie beim Cocaïn, Erweiterung der Lidpalte und Vorrücken des Auges in die Erscheinung.

7. Die Accommodation blieb nach der Holocaïneinträufelung unverändert.

Zum Vergleich der Wirksamkeit des Cocaïns und des Holo-

¹⁾ Knapp, The medical Record, 13. December 1884. — Archiv für Ophthalmologie 1884, December.

²⁾ Bellarminow, Ueber die ungünstige Wirkung des Cocaïns auf den Organismus bei localer Anwendung auf die Schleimhaut des Auges. Aus der ophthalmologischen Klinik von Prof. Dobsowolsky. Centralblatt für Augenheilkunde 1885, S. 269.

³⁾ Im Januarheft seines Centralblattes für Augenheilkunde berichtet Hirschberg in einer kurzen Notiz, dass er bei zwölf Versuchen mit diesem Mittel öfters Pupillenverengung wahrgenommen habe. Diese Pupillenverengung kann ich nicht bestätigen. Auch Hirschberg lobt die Anästhesie, welche nach 1–3 Tropfen ½–1 Minute nach der Einträufelung vollständige Unempfindlichkeit der Augapfelvorderfläche auslöse. Er konnte einen gereizten Verletzungsstar bequem ausziehen. Im Februarheft des Centralblattes berichtet Kuthe über weitere in der Hirschberg'schen Klinik angestellte Versuche mit dem Holocaïn. Die Beobachtungen decken sich mit den hier geschilderten. Eine Pupillenverengung hat Kuthe nicht beobachtet.

caïns wurden bei einer 48jährigen Patientin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf demselben Auge am ersten Tage Cocaïn, am zweiten Holocaïn, und zwar je drei Tropfen eingeträufelt.

Bei 3 Tropfen 2%iger Cocaïnlösung trat Anästhesie der Cornea 2½ Minuten nach der Einträufelung ein und hielt ¾ Minuten an, die Pupille erweiterte sich während der Beobachtungsdauer von 10 Minuten nicht, die Tension war herabgesetzt.

Bei 3 Tropfen 1% Holocaïnlösung trat nur geringes Brennen und Injection der Conjunctiva, bereits nach einer Minute totale Anästhesie der Cornea ein. Dieselbe hielt neun Minuten an. Die Pupille wurde nicht erweitert, die Tension nicht verringert.

Fragen wir uns nun, welche Vorzüge und Nachtheile in der augenärztlichen Praxis das neue Anaestheticum Dr. Täuber's im Vergleich zum Cocaïn besitzt, so müssen wir folgendes hervorheben. Während bei Cocaïneinträufelungen erst 10 bis 15 Minuten nach der Einträufelung eine zur Ausführung von Augenoperationen ausreichende Anästhesie erzielt wird, gelingt dies bei Holocaïneinträufelung bereits nach 1 bis 2 Minuten. Für die Kranken und für den Operateur ist, wie wohl nicht näher ausgeführt zu werden braucht, diese Abkürzung der Wartezeit vor der Operation sehr angenehm. Während bei Cocaïn das Hornhautepithel leicht vertrocknet und deshalb stets das zu operirende Auge vor der Operation durch Auflegen eines mit Sublimatlösung angefeuchteten Wattebauschs geschützt werden muss, leidet während der Holocaïnanästhesie die Ernährung des Hornhautepithels in keiner Weise.

Die Pupillenerweiterung, welche beim Cocaïn manchmal bis zu 36 Stunden anhält, ist, während sie nur nach intraocularen Operationen nicht selten von Vortheil ist, bei Entfernung von oberflächlichen Fremdkörpern von der Hornhaut ein Nachtheil, da der Patient durch einen leichten Nebel im Sehen mit beiden Augen gestört wird. Beim Holocaïn ist der Uebelstand nicht vorhanden.

Die Weichheit des Auges nach Cocaïneinträufelung ist, so angenehm sie bei Glaukomoperationen im allgemeinen in die Erscheinung tritt, bei manchen Iridektomien und Altersstaroperationen, besonderes bei entkräfteten Patienten mit Schwund des Orbitalfettgewebes der Linsenentbindung hinderlich, man muss einen grösseren Druck mit dem Löffel auf die Hornhaut ausüben, um die Linse aus der Starschnittwunde austreten zu lassen, und kann bei Glaskörpererkrankung leichter Glaskörpervorfälle bekommen (ein Missgeschick, dem ich gewöhnlich dadurch entgangen bin, dass ich den Sperrer vor Entbindung der Linse entfernte).

Nach Holocaïneinträufelung bleibt die Spannung unverändert, dies dürfte ein Nachtheil für die Glaukom-, ein Vortheil für manche Staroperation sein. Die Accommodationsbeschränkung ist beim Cocaïn eine so geringe, dass sie sich selten sehr störend geltend macht.

Ein Nachtheil des neuen Anaestheticums ist freilich der Umstand, dass es nur zu Einträufelungen gebraucht werden kann, also nur bei Operationen am Bulbus und an der Conjunctiva verwendbar ist. Die durch das Kaninchenexperiment nachgewiesene Giftigkeit bei subcutanen Injectionen verbietet vorläufig, bis nicht pharmakologisch, zunächst am Thier, nachgewiesen ist, dass kleinere Dosen als 0,01 subcutan injicirt Anästhesie der Haut erzeugen, ohne toxisch zu wirken, die Anwendung des Holocaïns zu subcutanen und subconjunctivalen Injectionen behufs Anästhesie bei Operationen an den Lidern.

Bei kleineren Lidoperationen, wie Eröffnung von Abscessen, Exstirpation von Chalazien kann man mit subcutanen Injectionen von kleinen Cocaïndosen (einer 1%igen Lösung) eine hinreichende Anästhesie erzeugen, bei plastischen Lidoperationen (Trichiasis, En- und Ektropiumoperation, Blepharoplastik) reichen dieselben jedoch auch wegen der gewöhnlich längeren Dauer der Operationen nicht aus. Die Injection einer stärkeren Dosis, d. h. einer 2 bis 5%igen Lösung des Cocaïns ist wegen der toxischen Allgemeinwirkung desselben gefährlich, die Schleich'sche Infiltrationsanästhesie ist am Augenlide nicht anwendbar, da Aetherspray am Auge nicht vertragen, andererseits durch die Hautödeme das Operationsgebiet vergrössert und dadurch die richtige Abmessung der Grösse der Hautlappen erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht wird.

So bliebe bei plastischen Lidoperationen, namentlich bei empfindlichen Patienten, bisher nur die Allgemeinnarkose übrig, wenn sich nicht das jüngst von Liebreich eingeführte Eucaïn β empfehlen sollte. Dasselbe ist auch in meiner Klinik auf Veranlassung des Herrn Geh.-Rath Liebreich von Dr. Vinci geprüft worden und hat sich als gutes Anaestheticum, speciell auch bei Sondirungen des Thränennasencanals bewährt. (Siehe die Publication Dr. Vinci's.)

Ein fernerer Nachtheil des Holocaïns ist, dass man es nur in alkalifreien Gläsern sterilisiren kann. Sogar im Glase eines Strochein'schen Fläschchens war Alkali enthalten, wie ich an den nach dem Erkalten der Lösung sich ausscheidenden Krystallen erkennen konnte. Nun machen diese Ausscheidungen von Krystallen nach dem Erkalten der Lösung dieselbe zwar nicht unwirksam, wie ein einschlägiger Versuch lehrte, aber der Zeitaufenthalt, welcher ent-

steht, bis sich alle Krystalle zu Boden gesenkt haben, würde die Zeitersparniss der Anästhesie compensiren. Deshalb habe ich vor Operationen das Holocaïn in Porzellengefässen kochen lassen, in diesen blieb es durchsichtig klar.

Diesen Nachtheilen stehen jedoch, wie ich in obigem glaube nachgewiesen zu haben, so grosse Vortheile, namentlich bezüglich der Einleitung einer sofortigen complete Anästhesie der Hornhaut gegenüber, dass ich das Holocaïn als Ersatzmittel des Cocaïns zur Nachprüfung am Auge und an Schleimhäuten anderer Körperorgane glaube empfehlen zu dürfen.