Aus der Chirurgischen Klinik der Universität in Heidelberg.
(Direktor: Prof. Enderlen.)

Ueber Intoxikationserscheinungen (Schlafzustand, Krämpfe, periphere Totalanästhesie) nach Novokain-Lokalanästhesie beim Menschen.

Von Priv.-Doz. Dr. Arthur W. Meyer.

Von allen Lokalanästhetika gilt das Novokain als das Mittel, das am wenigsten häufig Nebenwirkungen, d. i. Vergiftungserscheinungen nach sich führt. Diese können sich äußern in plötzlich auftretender Uebelkeit, Blässe, Schweißausbruch, kleinem, beschleunigtem Puls, Erbrechen, Durstgefühl, welches letzteres unerklärlicherweise — übrigens schon auf geringe Dosen dieses Mittels — recht häufig auftritt.

Härtel führt in seinem Buch der Lokalanästhesie die bisher veröffentlichten Fälle von ernsteren Störungen nach dem Gebrauch von Novokain an. Läden sah nach epiduralen Injektionen von Novokain-Bikarbonatlösung Uebelkeit und Kollapserscheinungen auftreten. Bei einem Tabiker trat nach epiduraler Injektion von 40 ccm 1%iger Novokain-Bikarbonatlösung (d. i. 0,4 Novokain) ein schwerer Vergiftungszustand mit Krämpfen auf. Läden nimmt an, daß das Zentralnervensystem von Tabikern gegen Novokain empfindlicher ist als das normale Menschen. Es ist das die einzige bisher mitgeteilte Beobachtung von Krämpfen im Anschluß an Novokaininjektion. Daß das Novokain bei einem Patienten mit normalem Nervensystem auch Krämpfe verursachen kann, wird von Läden und Härtel, soweit ich das aus ihren Mitteilungen entnehmen kann, für unwahrscheinlich gehalten.

Zweck dieser Zeilen ist zunächst, mitzuteilen, daß es beim Menschen nach zufälliger intravenöser Injektion von Novokain sehr wohl zu schweren und bedrohlichen Krampfstörungen, und zwar bei Patienten auch mit ganz gesundem Nervensystem, kommen kann. A priori ist auch gar nicht einzusehen, warum Krämpfe, wie sie im Tierexperiment auf intramuskuläre und intravenöse Injektionen von Novokain und anderen Lokalanästhetika — von Kokain gar nicht erst zu reden — zu beobachten sind (Meltzer, Kast, Ritter, Arthur W. Meyer), nicht auch beim Menschen in Erscheinung treten sollen. Zum anderen sollen einige Beobachtungen über jenen eigentümlichen Schlafzustand (Fischer, Bier und Heymann, Braun) und über periphere Totalanästhesie, wie sie entsprechend den Versuchen am Tier auch am Menschen studiert werden konnten, die Erfahrung der Novokainwirkung beim Menschen erweitern.

Das erste Mal erlebte ich Krämpfe bei der Lokalanästhesie einer sehr großen Struma mit dicken Halsvenen.

Es handelte sich um eine sonst gesunde junge Frau. 1 cg Morphium war etwa eine halbe Stunde vor der Operation subkutan gegeben worden. Nicht ganz 5 ccm einer 1%igen Novokainlösung waren mit gleichmäßigem, nicht zu schnellem Spritzen-Druck injiziert worden, als noch während des Einspritzens plötzlicher Atemstillstand, Blässe, dann schnell starke Zyanose auftrat, begleitet von Krämpfen im Gesicht und an den Extremitäten, ganz genau wie bei einer Epilepsie. Schaum trat vor den Mund; die Pupillen waren stark erweitert, ohne Lichtreaktion, der Konjunktivalreflex fehlte. Nach etwa 15—20 Sekunden ließen die sehr bedrohlich erscheinenden Krämpfe nach, und mit einem spontanen tiefen Atemzug kam die Atmung wieder in Gang. Die Erholung auf diese Vergiftung machte dann so schnell Fortschritte, daß die Operation riskiert werden konnte und gut vertragen wurde. Unmittelbar nach Auftreten der Krämpfe war die Spritze von der Nadel abgenommen worden. Das Hervorquellen venösen Blutes, auch später aus dem Stichkanal der Nadel zeigte eindeutig, daß ich in eine Vene injiziert hatte. Weitere Beobachtungen über Novokainwirkung, wie sie in den folgenden Fällen angestellt werden konnten, wurden versäumt.

Die gleichen Krämpfe habe ich dann noch dreimal auftreten sehen, und zwar zweimal bei der Anästhesie des zweiten Trigeminusastes zwecks Operationen am Oberkiefer.

Beide Male war vom Assistenten, der die Anästhesie machte, unmittelbar nach dem Einstich in die Fossa pterygopalatina ohne Abnehmen der Spritze, also ohne Kontrolle, ob eine Vene punktiert war oder nicht, das Novokain injiziert worden. In beiden Fällen waren angeblich auf einen Schub etwa 5—7 ccm 1%ige Lösung injiziert worden. Die Vergiftungserscheinungen waren ganz genau dieselben wie in dem soeben beschriebenen Fall. In beiden Fällen zeigte sich ebenfalls nach dem sofortigen Abnehmen der Spritze und dann nach Entfernung der Nadel, daß in eine größere Vene injiziert worden war. Beide Patienten (im ersten Fall handelte es sich um einen etwa 50jährigen Mann mit Oberkiefer-Wangenkarzinom mit Uebergreifen auf ein Auge, im zweiten Fall

um eine Frau von etwa 40 Jahren mit Oberkiefer-Wangen- und Nasenkarzinom) zeigten dann noch etwa zehn Minuten völlige Bewußtlosigkeit. Die Atmung war spontan wieder in Gang gekommen. Nach dieser Zeit reagierten beide Patienten wieder auf Anruf, waren allerdings in einer Art zeitweise von lautem Schnarchen begleiteten Schlafzustand, in dem die Operationen auch weiterhin schmerzlos ausgeführt werden konnten. In beiden Fällen konnte sogar der zur Deckung des Gesichtsfeldes sehr große gestielte Kopf-Stirnhautlappen schmerzlos geschnitten und angenäht werden. Als aber die Thiersch-Läppchen vom Oberschenkel etwa 40 Minuten nach der Injektion entnommen wurden, trat schon, wenn auch geringes Schmerzgefühl wieder auf. Beide Patienten überstanden die Novokainintoxikation gut.

Das vierte Mal sah ich diese Krampfanfälle nach paravertebraler Leitungsanästhesie zur Strumaresektion.

Der Operateur hatte, wie es sich nach Entfernung der Nadel durch Hervorquellen von venösem Blut zeigte, sicher in eine Vene injiziert. Da die Atmung bei der vorhandenen größeren substernalen Struma bei stark ausgebildeter Säbelscheidentrachea nicht in Gang kommen wollte, wurde sofort künstliche Atmung ausgeführt, und sobald sich die Atmung, wenn auch höchst erschwert durch die Kompression der Trachea und die Bewußtlosigkeit der Patientin, schwach eingestellt hatte, wurde rasch die Resektion der Struma ausgeführt, bei der etwa 20 Minuten nach der verhängnisvollen Novokaininjektion noch eine leichte Aethernarkose nötig war. An eine genauere Prüfung auf eine allgemeinanästhetisierende Wirkung wie bei den eben erwähnten Fällen konnte wegen der Dringlichkeit der Operation nicht gedacht werden.

In allen vier beschriebenen Fällen traten also noch während der Injektion sehr plötzlich Krämpfe auf, die einen ganz ausgesprochenen epileptischen Charakter trugen, schnell zu Atemstillstand und starker Zyanose führend. In allen Fällen kam es zuerst zu Bewußtlosigkeit, dann zu einer Art Schlafzustand, in dem auf Anruf reagiert wurde. In den zwei oben beschriebenen Fällen trat sogar eine „periphere Analgesie“ auf, auf die sogleich noch näher eingegangen werden soll.

Eine andere und schwerere Form einer Novokainintoxikation sah ich zweimal bei Paravertebralanästhesie für Bauchoperationen. In beiden Fällen war vom Operateur eine größere Menge 1%iger Novokainlösung (genauere Daten fehlen mir) injiziert worden. In beiden Fällen traten — ohne Krampfanfall — plötzlich Blässe, Kollaps, Atemstillstand ein, und zwar einmal noch während der Injektion, das andere Mal etwa fünf Minuten nach der Injektion, als mit der Operation schon angefangen war. In diesem letzteren Fall konnte auch nach Wiederkehr des Bewußtseins die Operation schmerzlos ausgeführt werden. Es bestand außerdem deutliche „Totalanästhesie“, wie ich durch Untersuchung der außerhalb des Operationsbereichs gelegenen Haut durch starkes Zwickeln mit der Kocherklemme feststellen konnte. Von der anderen Beobachtung bei dieser Paravertebralanästhesierung ist mir nur der sehr schwere Kollaps in Erinnerung. Wenn auch beide Patienten auf künstliche Atmung sich bald erholten und keine weiteren Schädigungen von der Vergiftung behielten, so haben wir an der Klinik auf Grund dieser beiden bedrohlichen Zufälle, die sich an zwei hintereinander folgenden Tagen ereigneten und einem gerade in Lokalanästhesie ganz besonders erfahrenen Operateur passierten, vor der Paravertebralanästhesie für Bauchoperationen stets eine gewisse Scheu gehabt.

Den von Fischer nach zahnärztlichen Operationen, von Bier und Heymann nach Injektionen ins Ganglion Gasseri, von Braun bei in Lokalanästhesie operierten Kindern beobachteten „Schlafzustand“, den auch Härtel bisweilen bei Leitungsanästhesie in die Trigeminusäste sah und ihn treffend „apathischen Zustand“ nennt, habe ich nicht nur bei oben angeführten Fällen verfolgen können, sondern recht häufig bei größeren Gesichtsoptionen in Trigeminusanästhesie (Ausräumungen der Orbita, Entfernungen von Oberkiefer- und Unterkieferkarzinomen, die es in Sofia, woher zum Teil diese Erfahrungen stammen, recht häufig gab). Auch bei Strumen habe ich erst kürzlich zweimal bei lege artis ausgeführter kragenförmiger Infiltration und paravertebraler Injektion nach Härtel jenen Schlafzustand beobachten können.

Noch während der Injektion und zu Beginn der Operation recht erregt, schiefen beide Patienten — es waren beide Male etwa 40 ccm 2%ige Novokainlösung injiziert worden — ziemlich plötzlich ein, der eine, ein Soldat, laut schnarchend. Erst auf wiederholten Anruf antworteten die Patienten während der Operation. Dieser Zustand dauerte in beiden Fällen etwa drei Viertelstunden an, also genau, wie in den vorher erwähnten Fällen.

Jedesmal waren diese Schlafzustände derart, daß sie allein durch das vor der Operation gegebene Morphium-Hyoszin nicht erklärt werden konnten. Auch Enderlen hat schon früher an etwa vier bis fünf Fällen ganz ähnliche Beobachtungen gemacht.

Beachtenswert ist nun, daß an Tieren ganz ähnliche Vergiftungserscheinungen beobachtet worden sind.

Bei Versuchen, an Hunden retroperitoneal mit einer stumpfen, nach Art eines Gelyschen Metallkatheters gebogenen Kanüle größere Depots von Lokalanästhetika bis an die Radix mesenterii zwecks Anästhesierung der Bauchorgane zu setzen, bemerkte ich, daß die Hunde zuweilen vollständig analgetisch wurden. Bei solchen Tieren konnte ich schmerzlos Operationen am Magen und Darm ausführen, Gallenblasen entfernen usw. Auch die stärksten auf die Haut applizierten Schmerzreize wurden von den völlig wachen, wenn auch apathisch daliegenden Tieren nicht empfunden.

Die Durchsicht der Literatur belehrte mich dann, daß derartige „Totalanästhesien“ nach subkutaner und intramuskulärer Injektion von Kokain und anderen Lokalanästhetika schon von Meltzer und Kast beobachtet waren. Ritter hatte dann durch direkte Injektion des Lokalanästhetikums in die Vene die gleiche Anästhesie hervorrufen und weiterstudieren können. Die Beschreibungen der genannten Forscher über das Verhalten der Tiere im Zustand dieser Analgesie deckten sich genau mit den von mir ohne Kenntnis ihrer Mitteilungen bei retroperitonealen Injektionen gewonnenen Beobachtungen. Da Meltzer, Kast und Ritter nur von „Totalanästhesien“ sprachen und die Frage der Angriffsstelle der Anästhetika nicht näher erörterten, sie aber zentral anzunehmen schienen, so erschien mir eine Untersuchung in dieser Hinsicht wünschenswert, da nach dem, was wir von der Wirkung von Kokain und seiner Derivate wissen, eine schmerz lähmende zentrale Wirkung sehr unwahrscheinlich war. In Versuchen an Hunden und Katzen konnte ich nun nachweisen, daß durch die Injektion des Lokalanästhetikums in die Blutbahn keine Totalanästhesie infolge einer zentralen Wirkung eintritt, sondern nur eine Analgesie der peripherischen Nervenendigungen, zu denen es durch das Blut gebracht wird. Es zeigte sich nämlich in einwandfreien Versuchen, daß die Hautoberfläche der Tiere, die Bauchhöhle völlig analgetisch werden, daß aber die Nervenstämme genau so schmerzempfindlich bleiben wie vorher. Gleichzeitig ließ sich allerdings auch eine sicherlich zentral angreifende beruhigende Wirkung feststellen, sich äußernd in einem apathischen Zustand, aus dem die Tiere aber stets prompt durch den geringsten Schmerzreiz an einem Nerven geweckt wurden und dann mit lebhaften Schmerzäußerungen antworteten.¹⁾

Obwohl nun die Analyse der Wirkung intravenös applizierter Lokalanästhetika zeigte, daß ein derartiges Anästhesieverfahren für Bauchoperationen und solche Operationen, bei denen keine Nervenstämme in Betracht kämen, brauchbar erschien, so habe ich mich doch auf Grund der Beobachtungen an zahlreichen Tierversuchen nie dazu entschließen können, beim Menschen bewußt intravenös Novokain anzuwenden, weil das zu gefährlich erschien; denn schon im Tierversuch war die „Analgesiedosis“ nicht allzuweit von der toxischen Krampfdosis bzw. der letalen Dosis entfernt.

Im Hinblick auf die Tierversuche und die zuvor mitgeteilten Beobachtungen am Menschen kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei subkutaner Injektion von Novokain, insbesondere, wie es scheint, bei Verwendung höherprozentiger Lösungen und bei Injektionen an Kopf und Hals, können die Patienten in einen Schlafzustand kommen, aus dem sie durch Anruf zwar geweckt werden können, in den sie aber, in Ruhe gelassen, alsbald wieder verfallen. Solche Schlafzustände dauern nach den bisherigen Erfahrungen etwa dreiviertel Stunden. Eine „peripherische“ Totalanalgesie scheint dabei aber noch nicht einzutreten.

2. Bei intravenöser Injektion von Novokain können schon auf relativ kleine Dosen (5–7 ccm einer 1%igen Lösung) schwere Krampferscheinungen, wie bei Epilepsie, auftreten.

3. Bei großen, subkutan, intramuskulär oder intravenös injizierten Mengen Novokain kann es sogleich — also ohne

vorherige Krampferscheinungen — zu schwerem Kollaps mit Atemstillstand kommen. Die Patienten können sich aber auch nach solchen bedrohlichen Vergiftungen erholen, wie das alle von uns beobachteten Fälle zeigen.

4. Im Anschluß an Krampf- und Kollapserscheinungen kann nach Wiederkehr der spontanen Atmung und des Bewußtseins eine eigenartige Analgesie auftreten, die bis zu etwa dreiviertel Stunden dauern kann. Dabei tritt gleichzeitig, wie beim Tier, das schon während der Injektion auffallend ruhig wird, den Kopf schlaff hin und her fallen läßt und, auf die Füße gestellt, taumelt, jener oben beschriebene Schlafzustand, eine Art Betäubung des Gehirns ein. In diesem Zustand ist beim Tier, wie das Experiment erwies, die zu beobachtende Analgesie eine Analgesie der peripherischen Nervenendigungen, d. h. das Tier reagiert trotz des apathischen Zustandes auf den geringsten Reiz an einem Nervenstamm mit starker Schmerzäußerung. Beim Menschen dürfte es sich in diesem Zustand, wenn auf Anruf reagiert wird, in gleicher Weise nur um eine Analgesie der peripherischen Nervenendigungen handeln.

Eine derartige, wenn auch nur „peripherische Analgesie“, wie wir sie also zum ersten Male beim Menschen beobachtet haben, wäre für alle Operationen, ohne Beteiligung von Nerven, also insbesondere für Bauchoperationen, von großem Wert. Weitere, allerdings vorsichtig anzustellende und sicherlich nicht ungefährliche Versuche in dieser Hinsicht, am besten in Verbindung mit den zentral anfassenden Narkotika (Morphium-Skopolamin usw.), müßten dann aber erst erweisen, wie große Mengen Novokain man intravenös bzw. intramuskulär geben darf, um eine derartige Analgesie zu erzielen, ohne aber vorher Krampferscheinungen oder gar Kollaps zu bekommen.

Beachtenswert ist jedenfalls — und deshalb erscheinen weitere Versuche in dieser Hinsicht auch nicht ganz aussichtslos — daß unbeabsichtigte Injektion von Novokain in eine Vene in allen von uns beobachteten Fällen keinen tödlichen Ausgang zur Folge hatte, so bedrohlich auch Krämpfe und Kollaps auftraten.

¹⁾ Ueber die Versuchsanordnung siehe Arch. f. kl. Chir. 105 H. 1.