V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die Narkotika und Lokalanästhetika.

2. Mitteilung.

Von

Dr. med. et phil. Oscar Gros,

Privatdozent und Assistent des Instituts.

In der ersten Mitteilung wurde gezeigt, daß die Lokalanästhetika in vielen Punkten die gleichen Wirkungen und Eigenschaften haben wie die Narkotika. Ein Vergleich der narkotischen und der lokalanästhesierenden Potenz dieser letzteren Stoffe ergab, daß das zentrale Nervensystem ihnen gegenüber bedeutend empfindlicher ist als das periphere sensible. Dieses erwies sich wiederum als etwa ebenso empfindlich wie der periphere motorische Nerv.

Die Aufgabe dieser Untersuchung ist einmal, diese Beziehung auch bei den Lokalanästhetica zu prüfen, und ferner zu untersuchen, wie sich diese Substanzen gegenüber der Theorie von H. Meyer und Overton über die Narkose verhalten. Da die Diskussion dieses letzteren Punktes für die Prüfung der ersten Frage wichtige Gesichtspunkte ergibt, so soll sie zum Teil zuerst behandelt werden.

H. Meyer¹⁾ und Overton²⁾ finden bekanntlich eine Erklärung für die narkotischen Wirkungen darin, daß die Narkotika einen großen Teilungskoeffizienten Öl:Wasser besitzen. Inwiefern dieses physikalische Verhalten dieser Stoffe eine Erklärung ihrer pharmakologischen Wirkungen ergibt, ist von den beiden Autoren selbst und ferner von Gottlieb³⁾ in einer ausführlichen, referierenden Besprechung erörtert worden, so daß auf diese unten angegebene Literatur verwiesen werden kann. Es liegt nun außerordentlich nahe, die Vorgänge, die bei den Narkotica im zentralen Nervensystem sich abspielen, für die Lokalanästhetika auf das periphere zu übertragen. Es soll deshalb zunächst untersucht werden, wie sich die Löslich-

1) Dieses Archiv Bd. 42 p. 109 u. 119. u. Bd. 46 p. 338.

2) Overton Studien über die Narkose.

3) Ergebnisse der Physiologie I, 2 p. 666.

keit der Anästhetika in Wasser und in Öl verhält, da man hieraus einen Schluß auf den Teilungskoeffizienten ziehen kann. Eine derartige Untersuchung mit den gewöhnlich angewendeten Salzen dieser Stoffe zeigt, daß diese in Wasser weitaus leichter löslich sind, als in Öl. Sie haben also einen sehr kleinen Teilungskoeffizienten und damit scheint für diese Stoffe ein Widerspruch mit der Theorie von H. Meyer und Overton zu entstehen. Dies ist aber nur scheinbar und gerade die Untersuchungen von Overton über die osmotischen Eigenschaften der Zelle sowie über die Narkose zeigen, wie dieser Widerspruch zu lösen ist.

Overton¹⁾ hat für die Salze der Alkaloide nachgewiesen, daß sie auf Pflanzenzellen viel weniger giftig wirken als die freien Alkaloide und daß sie überhaupt nur deshalb wirken, weil sie mehr oder weniger hydrolytisch gespalten sind. Auch in den „Studien über die Narkose“ weist Overton bei der Besprechung der Wirkungsweise der basischen Narkotika und der basischen Verbindungen überhaupt darauf hin, daß beim Einführen von löslichen Salzen dieser Stoffe in den Organismus, diese Salze durch das Alkali des Blutes, der Lymphe usw. fast vollständig zerlegt werden, so daß es also tatsächlich bei diesen Salzen nur auf die freien Alkaloide bzw. Basen ankommt. Von den verschiedenen Wirkungen der Basen und Alkaloide wird nach Overton die narkotische um so mehr vorherrschen, je schwächer die Alkaleszenz der betreffenden Verbindung ist und je größer ihr Teilungskoeffizient Öl:Wasser.

Diese Betrachtungen von Overton lassen sich, wie die folgenden Untersuchungen zeigen werden, weitgehend auf die Lokalanästhetika übertragen. Es kommen also in jedem Falle auch bei den Lokalanästhetika nur die freien Basen in Betracht und deshalb ist deren Teilungskoeffizient zu berücksichtigen.

Von den Basen der Lokalanästhetika standen mir zur Verfügung Cocain, Novocain, Eucain und Alypin. Die ersten drei sind fest, die letztere ist flüssig. Ich habe zunächst versucht, die Löslichkeit der Basen in Wasser dadurch festzustellen, daß ich eine größere Menge derselben längere Zeit im Thermostaten mit Wasser schüttelte und dann den Gehalt eines bestimmten Volum der Lösung an Base durch Eindampfen und Wägen ermittelte. Es zeigte sich aber, daß man so fehlerhafte Resultate erhält. Denn ein Kontrollversuch bei welchem eine in einer Platinschale abgewogene Menge der Base in Wasser suspendiert und nach dem Abdampfen des Wassers wieder

1) Ztschr. f. physikal. Chemie 22, p. 207.

gewogen wurde, ergab einen Gewichtsverlust. Es ist also entweder die Base mit den Wasserdämpfen flüchtig oder sie erleidet bei längerem Erwärmen auf 100° Zersetzung. Ich habe mich deshalb begnügt, nur ungefähr die Löslichkeit in Wasser und in Öl zu bestimmen, da man auch so schon eine Beurteilung der Größenordnung des Teilungskoeffizienten erhält.

Die Löslichkeit der Cocainbase ist bekannt. Beilstein gibt in seinem Handbuch der organischen Chemie an, daß Cocain bei 12°C sich in 704 Teilen Wasser löst. In kaltem Wasser löst es sich in 1300 Teilen Wasser.

Von den Basen der anderen untersuchten Lokalanästhetika ist das Novocain am leichtesten löslich. 1 Teil der frischgefällten Base löst sich in etwa 200 Teilen Wasser. Die anderen, Alypin, Eucain und Stovain sind alle viel schwerer löslich.

Die Löslichkeit in Öl habe ich bei Cocain, Novocain, Eucain und Alypin untersucht. Am leichtesten löslich ist die Alypinbase. Diese kann man mit Öl, wie es scheint, in allen Verhältnissen mischen. Dann folgen in absteigender Linie Eucain, Novocain und Cocain, dessen Base die kleinste Löslichkeit in Öl aufweist. Aber auch hier kann man Lösungen herstellen, deren Konzentration mehr als zehnmal größer ist, als die in Wasser.

Aus dieser Gegenüberstellung der Löslichkeiten in Öl und Wasser kann man also schließen, daß die Basen der Lokalanästhetika einen großen Teilungskoeffizienten Öl:Wasser haben. Die Basen entsprechen also in ihren physikalischen Eigenschaften den Anforderungen, die die Meyer-Overtonsehe Theorie an ein Narkoticum stellt. Man wird also erwarten dürfen, daß eine Lösung um so schneller und intensiver wirken wird, je größer die Konzentration der Base in ihr ist. Um diese Beziehung experimentell zu prüfen, habe ich die verschiedenen Lokalanästhetika in ihrer Wirkung auf den Nischiadicus des Frosches einmal in Form ihrer Chloride, dann in Form ihrer Basen untersucht.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in der ersten Mitteilung beschrieben. Die Lösungen der Basen wurden in der Weise hergestellt, daß, wo nicht anders angegeben, 10 ccm einer $1/100$ n. Lösung des Chlorides mit 2 ccm 0,7 proz. NaCl-Lösung und mit 8 ccm einer $1/100$ n. Natronlauge versetzt wurden. Salz und Natronlauge wurden deshalb nicht in äquivalenten Mengen vermischt, um zu verhüten, daß ein Überschuß von Natronlauge in der Lösung vorhanden war.

Die Bedeutung der Zeichen ist die gleiche wie früher. Die Versuche ergaben folgendes:

1. Cocain. A. Chlorid.

a) Cocainchlorid 1/100 n. Esculenta 77 g wbl.

t	a	b
10.22 a. m.	430	385 N. G.*)
10.52	340	
12.0	Bei 0 unerregbar 343 P. R.)*	
3.30 p. m.	338	391
7.30	351	378

b) Cocainchlorid 1/200 n. Esculenta 50 g m.

t	a	b
10.25 a. m.	400	392 N. G.
10.55	353	
12.29 p. m.	285	310
1.29	280	
3.29	262	
5.0	Bei 0 unerregbar 150 P. R.	
7.30	268	378

Am nächsten Morgen 9.30 a. m. a = 300 b = 349.

c) Cocainchlorid 1/400 n. Esculenta 48 g m.

t	a	b
10.28 a. m.	400	375 N. G.
10.58	382	
12.30 p. m.	298	302
1.30	298	
3.30	294	
5.0	275	
7.30	283	345
9.30	0	0 P. R.

Am nächsten Morgen 9 h a. m. a = 282 b = 360.

B. Base. (10 cem Cocainchlorid 1/100 n. + 2 cem NaCl 0.7 proz. + 8 cem NaOH 1/100 n. Diese Lösung wird im folgenden als Stammlösung bezeichnet.)

a) Stammlösung. Esculenta 80 g m.

t	a	b
9.54 a. m.	430	390 N. G.
10.3	380	
10.9	332	
10.14	253	
10.21	0	401 P. R.
5 h p. m.	310	355
10.40 p. m.	364	375

*) Im Folgenden bedeutet „N. G.“ Nerv wird in die Giftlösung gebracht und „P. R.“ Präparat wird in Ringersche Lösung gebracht.

b) 1 Teil Stammlösung + 1 Teil NaCl 0,7proz.

Esculenta 48 g m.

t	a	b
9.56 a. m.	430	395 N. G.
10.6	404	
10.16	343	
10.29	0	356 P. R.
11.40	253	
5 h p. m.	314	385
10.40 p. m.	388	383

c) 1 Teil Stammlösung + 3 Teile NaCl 0,7proz.

Esculenta 63 g wbl.

t	a	b
9.59 a. m.	416	397 N. G.
10.19	371	
10.44	0	320 P. R.
11.40	165	
5 h p. m.	342	380
10.40 p. m.	346	380

d) 1 Teil Stammlösung + 7 Teile NaCl 0,7 Proz.

t	a	b
11.0 a. m.	401	375 N. G.
11.40	346	
12.25 p. m.	296	
1.30	296	
2.45	273	
5.0	262	
7.45	272	
10.40	280	

400 Versuch wird abgebrochen.

Vergleicht man die beiden Versuchsreihen — die des Chlorides und die der Base miteinander, so ist es ohne weiteres ersichtlich, daß die Base bedeutend schneller wirkt als das Salz. In der 1/200 n. Lösung des Chlorides verliert der Nerv seine Erregbarkeit nach 395'; in der gleich konzentrierten Lösung der Base nach 25'. Infolge der langsamen Wirkung des Salzes ist es auch nicht möglich, eine genaue Grenze für die Konzentration aufzusuchen, wo es gerade noch wirksam ist. Denn schließlich werden die Zeiten so groß, daß sie der Überlebensdauer des Nerven nahe kommen. Anders dagegen ist es bei der Base. Die 1/200 n. Lösung wirkt nach 25'; die 1/400 n. nach 33' die 1/800 n. Lösung nach 45'. Dagegen hat die 1/1600 n. Lösung auch nach 700' noch nicht die Reizbarkeit aufzuheben vermocht. Hier ist es deutlich, daß 1/800 n. die Grenze der Wirksamkeit darstellt. Ähnlich verhalten sich die anderen untersuchten Lokalanästhetika.

2. Novocain. A. Chlorid.

a) 1/100 n. Esculenta 77 g wbl.

t	a	b
10.24 a. m.	402	408 N. G.
12.34 p. m.	Bei 0 unerregb.	346 P. R.
3.30	352	400

b) 1/400 n. Esculenta 48 g m.

t	a	b
10.29 a. m.	403	388 N. G.
12 nachts	Bei 0 unerregb.	110 P. R.

Am anderen

Tag 9 a. m.	275	308
-------------	-----	-----

B. Base. (10 ccm Novocainchlorid 1/100 n. + 2 ccm NaCl 0,7 Proz. + 8 ccm NaOH 1/100 n. = Stammlösung.)

a) Stammlösung. Esculenta 80 g m.

t	a	b
10.8 a. m.	414	398 N. G.
10.12	357	
10.16	293	
10.26	Bei 0 unerregb.	392 P. R.
11.40	234	
5 h p. m.	341	368
11 h p. m.	348	373

b) 1 Teil Stammlösung + 1 Teil NaCl 0,7 Proz. Esculenta 48 g m

t	a	b
10.18 a. m.	408	401 N. G.
10.33	338	
10.45	Bei 0 unerregb.	390 P. R.
11.40	266	
5 h p. m.	354	403
10.40 p. m.	363	375

c) 1 Teil Stammlösung + 3 Teile NaCl 0,7 Proz. Esculenta 63 g wbl.

t	a	b
10.31 a. m.	420	412 N. G.
10.56	273	
11.6	Bei 0 unerregb.	360 P. R.
5 h p. m.	314	390
10.40 p. m.	362	350

(d) 1 Teil Stammlösung + 7 Teile NaCl 0,7 Proz. Esculenta 45 g. m

t	a	b
11.12 a. m.	410	385 N. G.
11.42	361	
12.35 p. m.	315	
1.30	Bei 0 unerregbar	340 P. R.
5 h	299	386
10 h	349	383

e) 1 Teil Stammlösung + 15 Teile NaCl 0,7 Proz. Esculenta 45 g m.

t	a	b
11.14 a. m.	420	385 N. G.
11.44	390	
12.26 p. m.	353	
1.30	347	
2.45	327	
5	342	
7.47	335	

10.40 Bei 0 unerregb. 230 P. R.

Am nächsten Morgen ist der Nerv an beiden Reizstellen unerregbar.

Auch bei Novocain zeigt sich der Unterschied in der Wirkung der Base und des Salzes. Dieses hat in 1/400 n. Lösung die Erregbarkeit des Nerven erst nach etwa 12 Stunden aufgehoben. Die Base wirkt in der gleichen Konzentration schon nach 27'.

3. Aल्पin. A. Chlorid.

a) 1/100 n. Esculenta 62 gr m.

t	a	b
11.30 a. m.	373	350 N. G.
1.33	280	
5.30	250	
8.30	Bei 0 unerregb.	210 P. R.

Am nächsten Tag

9 h a. m. 303 318

b) 1/400 n. Esculenta 78 g wbl.

t	a	b
11.57 a. m.	356	340 N. G.
1.87 p. m.	333	
5	= 300	
9	= 152	

11.21 Bei 0 unerregb. 105 P. R.

Am nächsten Morgen

3 h 290 365

B. Base. (10 cem Aल्पinchlorid 1/100 n. + 2 cem NaCl 0,7 ‰ + 8 cem NaOH 1/100 n. = Stammlösung.)

a) Stammlösung, Esculenta 62 g m.

t	a	b
11.45 a. m.	383	360 N. G.
11.55	315	
12. 5 p. m.	230	
12.10	Bei 0 unerregb.	356 P. R.
5.30 p. m.	304	308
9 p. m.	284	350

b) 1 Teil Stammlösung + 1 Teil NaCl 0,7 ‰. Esculenta 72 g m.

t	a	b
11.48 a. m.	346	348 N. G.

11.38	341	
12. 8 p. m.	335	
12.20	150	
12.30	Bei 0 unerregb.	345 P. R.
5.30	282	342
9 p. m.	324	344
Am nächsten Tag		
9 a. m.	360	347
e) 1 Teil Stammlösung + 9 Teile Ringer. Esculenta 78 g wbl.		
t	a	b
11.50 a. m.	360	342 N. G.
12.30 p. m.	301	
1	Bei 0 unerregb.	290 P. R.
5 30 p. m.	267	312
d) 1 Teil Stammlösung + 7 Teile NaCl 0,7 %.		
t	a	b
1.40 p. m.	358	352
2.40	315	
3.40	280	
9	275	

Bei Alypin wirkt das $1/400$ n. Chlorid nach etwa 12 Stunden; die Base $1/200$ n. nach 25', $1/400$ n. nach 42', $1/800$ n. nach 70'. In der $1/1600$ n. Lösung hat der Nerv nach 440' seine Erregbarkeit noch nicht verloren.

4. Eucain. A. Chlorid.

a) $1/100$ n. Esculenta 54 g wbl.		
t	a	b
10.29 a. m.	378	362 N. G.
11.19	344	
12.15 p. m.	339	
1.30	270	
2.30	Bei 0 unerregb.	160 P. R.
7 h	272	
Am andern Tag		
9 h a. m.	315	335
b) $1/200$ n. Esculenta 72 g m.		
t	a	b
10.55 a. m.	376	372 N. G.
1.30 p. m.	263	
3	Bei 0 unerregb.	267 P. R.
Am nächsten Tag		
9 h a. m.	295	307
c) $1/400$ n. Esculenta 75 g m.		
t	a	b
10.56 a. m.	380	382 N. G.
3 h p. m.	240	
7 h p. m.	100	
9	Bei 0 unerregb.	260

B. Base. (10 ccm Eucainchlorid 1/100 n. + 2 ccm NaCl 0,7 %
+ 8 ccm NaOH 1/100 n. = Stammlösung.)

a) Stammlösung, Esculenta 75 g m.

t	a	b
9.58 a. m.	391	385 N. G.
10.18	330	
10.23	Bei 0 unerregb.	376 P. R.
7 h p. m.	321	380

b) 1 Teil Stammlösung + 1 Teil NaCl 0,7 %.

t	a	b
10. 0 a. m.	401	378 N. G.
10.20	356	
10.30	325	
10.40	Bei 0 unerregb.	382 P. R.
7 h p. m.	310	390

c) 1 Teil Stammlösung + 3 Teile NaCl 0,7 %.

t	a	b
10.26	390	372 N. G.
10.46	380	
11.21	298	
11.36	Bei 0 unerregb.	370 P. R.

Am andern Morgen

10	315	335
----	-----	-----

d) 1 Teil Stammlösung + 7 Teile NaCl 0,7 %. Esculenta 61 g m.

t	a	b
11.54 a. m.	398	370 N. G.
12.20 p. m.	392	
1.30	Bei 0 unerregb.	347 P. R.

Am andern Morgen

10 h	308	332
------	-----	-----

e) 1 Teil Stammlösung + 15 Teile NaCl 0,7 %. Esculenta 69 g m.

t	a	b
11.16 a. m.	430	360 N. G.
5 h p. m.	306	

Am andern Morgen

12 h	290	350
------	-----	-----

Das Chlorid des Eucain hebt die Erregbarkeit des Nerven auf in 1/100 n. Lösung nach 240', in 1/200 n. nach 245', in 1/400 n. nach etwa 480'. Die Base 1/200 n. nach 25', 1/400 n. nach 40', 1/800 n. nach 70', 1/1600 n. nach etwa 96'. 1/3200 n. läßt auch nach 24 Stunden die Nerven erregbar.

5. Stovain. A. Chlorid.

a) 1/100 n. Esculenta 48 g m.

t	a	b
11.27 a. m.	376	367 N. G.
12 h p. m.	273	
12.42	Bei 0 unerregb.	275 P. R.
5 h	314	373

b) 1/200 n. Esculenta 52 g m.

t	a	b
11.28 a. m.	380	368 N. G.
12.43 p. m.	267	
1.36	Bei 0 unerregb.	272 P. R.
5 h	324	390

c) 1/400 n. Esculenta 57 gr m.

t	a	b
11.30 a. m.	365	356 N. G.
1.45	260	
2.30	Bei 0 unerregb.	260 P. R.
5 h	321	406

B. Base. (10 ccm Stovainchlorid 1/200 n. + 26 ccm NaCl 0,7% + 4 ccm NaOH 1/100 n. = Stammlösung.)

a) Stammlösung Esculenta 48 g m.

t	a	b
12.20 p. m.	400	330 N. G.
12.35	341	
1. 5	280	
1.30	Bei 0 unerregb.	299 P. R.
5 h	308	361

b) 1 Teil Stammlösung + 1 Teil NaCl 0,7%. Esculenta 57 g m.

t	a	b
11.43	370	365 N. G.
12.36	325	
1.35	303	
2.30	Bei 0 unerregb.	312 P. R.
5 h	311	402

c) 1 Teil Stammlösung + 3 Teile NaCl. Esculenta 66 g wbl.

t	a	b
11. a. m.	375	378 N. G.
Am nächsten Tag		
9 h a. m.	278	285

Bei Stovainchlorid tritt die Wirkung des Salzes verhältnismäßig rasch ein. 1/100 n. hebt die Erregbarkeit des Nerven nach 75' auf, 1/100 n nach 28', 1/400 n. nach 180'. Die 1/800 n. Base wirkt nach 70', die 1/1600 n. nach 167', die 1/3200 n. ist wirkungslos.

Bei der Berechnung der Konzentration der Basen in den vorstehenden Versuchen ist der Einfachheit halber angenommen, daß die ganze Menge des Lokalanästhetikum als Base vorhanden sei. Dies ist nicht ganz richtig, denn Alkali und Chlorid wurden nicht in äquivalenten Mengen vermischt, sondern es wurden dem Chlorid nur 80 Proz. Natronlauge zugesetzt. Hierdurch werden also $\frac{4}{5}$ des Salzes in die Base übergeführt. Der verbleibende Rest des Salzes

ist aber noch zum Teil hydrolytisch gespalten, sodaß also der Fehler der vorstehenden Annahme nicht allzu groß ist.

Bei all den untersuchten Stoffen hat sich also ergeben, daß die Lösungen der Base viel schneller wirken als die der Salze. Bei den Basen war es auch möglich die untere Grenze ihrer Wirksamkeit zu finden. Bei den Salzen ist dies nicht möglich gewesen, da häufig die Wirkung hier eine außerordentlich langsame ist.

Eine Zusammenstellung der Konzentrationen, in welcher die Basen gerade noch die Erregbarkeit des Nerven aufheben, ergibt folgendes. Die Grenze liegt für

Cocain	bei 1/800 n.
Novocain	bei 1/1600 n.
Alypin	bei 1/800 n.
Eucain	bei 1/1600 n.
Stovain	bei 1/1600 n.

Man ersieht hieraus, daß diese Substanzen für den motorischen Nerven alle nahezu gleich wirksam sind. Dieses Resultat ist überraschend. Denn die Quaddelversuche, die Braun und seine Schüler angestellt haben, haben gezeigt, daß bei Verwendung der Chloride dieser Anästhetika sich große Unterschiede in ihrer Wirksamkeit ergeben. So ruft beispielsweise Cocainchlorhydrat noch in einer Verdünnung von 0,02 Proz. in 6 prozentiger Kochsalzlösung volle Anästhesie der Quaddel hervor, während für Novocain diese Grenzkonzentration bei 0,1 Proz. liegt. Das Cocainchlorid ist also hiernach — unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes — 5 bis 6 mal wirksamer als das Novocain, während die vorstehenden Versuche zeigen, daß die Wirksamkeit der Basen etwa gleich groß ist.

Man müßte also den Schluß ziehen, daß der Unterschied der Empfindlichkeit des motorischen und des sensiblen Nerven bei den einzelnen Lokalanästheticis verschieden groß ist. Bevor wir aber diese Annahme machen, wollen wir prüfen, ob nicht andere Faktoren hier einen Einfluß haben. Es ergibt sich dann, daß man die hier am motorischen Nerven gefundenen Resultate nicht ohne Weiteres mit den erwähnten Quaddelversuchen vergleichen darf. Und zwar aus zwei Gründen.

Bei den hier berichteten Versuchen am motorischen Nerven kommt lediglich die Wirkung des Lokalanästheticum auf den Nerven in Frage und zudem sind die Versuche mit den Lösungen der Basen angestellt worden.

Bei den Quaddelversuchen wird die Wirkung auf den sensiblen Nerven beeinflußt durch das Verhalten der Blutgefäße und ferner wurden dieselben mit den Lösungen der Chloride ausgeführt.

Das Verhalten der Blutgefäße gegenüber den Lokalanästheticis ist ein sehr verschiedenes. Bei Cocain wird die Quaddel anämisch, Eucain, Stovain und Alypin rufen Hyperämie hervor, Novocain verändert in verdünnten Lösungen, bis zu 1 Proz., die Blutfülle der Gewebe nicht. Hierdurch wird die anästhetische Wirkung des Cocains etwas stärker erscheinen als die der anderen Anästhetika. Denn im anämischen Gewebe bleibt die Lösung länger an Ort und Stelle, es wird also die volle angewendete Konzentration zur Geltung kommen und zudem ist die Sensibilität dieser Gewebe, wie Braun bemerkt, herabgesetzt. Wir dürfen aber diesem Umstande kein allzu großes Gewicht beilegen. Dies geht besonders hervor aus den Versuchen von Heinecke und Laewen¹⁾ mit Novocain. Hier ist bei den Quaddelversuchen die geringste anästhesierende Potenz 0,1 Proz., gleichviel ob Adrenalin zugesetzt wird oder nicht. Die Blutfülle der Gewebe ist also hier von untergeordneter Bedeutung.

Wichtiger ist der zweite Punkt, daß nämlich beim motorischen Nerven die Versuche mit den Lösungen der Basen, bei den Quaddeln mit den Chloriden angestellt wurden.

Wenn man nämlich annimmt, daß das anästhesierende Potential einer Lösung abhängig ist von ihrem Gehalt an freier Base, so ist es ohne Weiteres klar, daß die Lösung der Base eines Lokalanästheticum ein viel höheres Potential besitzt als die gleichkonzentrierte seines Salzes. Das anästhesierende Potential der Salzlösung hängt von zwei Faktoren ab, nämlich

1. der anästhesierenden Potenz der Base
2. dem Grade der Hydrolyse,

denn dieser bestimmt die Konzentration der Base. In unserem Falle scheint nun die anästhesierende Potenz der Basen bei den verschiedenen Anästheticis ziemlich gleich groß zu sein. Der Unterschied der Wirkung ihrer Chloride bei den Quaddelversuchen würde sich also erklären, wenn sie in verschiedenem und entsprechendem Grade hydrolysiert sind. Die chemische Gleichung, welche uns das Schema des hydrolytischen Gleichgewichtes gibt, lautet:

1) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie 80, S. 180.

Es findet sich also in der Lösung des Cocainchlorids beispielsweise

1. Cocainchlorid
2. Cocainbase
3. Cocainion
4. Chlorion
5. Wasserstoffion

außerdem noch sehr geringe Mengen undissoziierter Salzsäure und Hydroxylionen. Für uns ist es nun wichtig, bei den einzelnen Anästhetica die Konzentration der hydrolytisch abgespaltenen Base zu können. Wir können diese gleichsetzen der Konzentration der Wasserstoffionen, die leicht zu ermitteln ist. Und zwar bedienen wir uns zu diesem Zwecke einer von Friedenthal und Salm gegebenen Methode. Diese beruht darauf, daß gewisse Farbstoffe — Indikatoren — ihre Farbe ändern bei bestimmten Konzentrationen der Wasserstoffionen der Lösungen, denen sie zugesetzt werden. Salm und Friedenthal haben nun für eine große Anzahl von Farbstoffen die Konzentration der Wasserstoffionen festgestellt, bei welchen der charakteristische Farbumschlag erfolgt. Für die verschiedenen Farbstoffe ist diese Konzentration eine verschiedene und man war so imstande eine Reihe von Indikatoren aufzustellen, vermittle der man die Konzentration der Wasserstoffionen mit einer ziemlich großen Genauigkeit bestimmen kann. Für unsere Zwecke kommen folgende Farbstoffe in Betracht, deren Verhalten ich nach einer Arbeit von Salm ¹⁾ zitiere.

Kongorot ist bei $C_H = 10^{-3}$ blau, bei $C_H = 10^{-4}$ violett, bei $C_H = 10^{-5}$ scharlach;

Alizarinsulfosaures Natrium ist bei $C_H = 10^{-5}$ braun, bei $C_H = 10^{-6}$ rot;

Rosolsäure ist bei $C_H = 10^{-6}$ hellbräunlich, bei $C_H = 10^{-7}$ rosa, bei $C_H = 10^{-8}$ rot;

Phenolphthalein ist bei $C_H = 10^{-8}$ farblos, bei $C_H = 10^{-6}$ rosa, bei $C_H = 10^{-10}$ rot.

Die Prüfung der Lokalanästhetika mit diesen Farbstoffen ergibt nun folgendes:

1. Cocainchlorid.

Die 1/25 n. Lösung wird durch einen Tropfen Kongorot mit einem Stich ins Violette gefärbt. Durch einen Tropfen alizarinsulfosaures Natrium wird die Lösung gelbbraun.

1) Zeitschrift für physikal. Chemie 57, p. 471.

Die Konzentration der Wasserstoffionen liegt also zwischen 10^{-4} und 10^{-5} , näher bei 10^{-5} .

2. Novocainchlorid.

Die 1/25 n. Lösung färbt sich auf Zusatz von etwas Kongorot scharlach, mit alizarinsulfosaurem Natrium rotbraun, mit vorherrschendem Rot, mit Rosolsäure hellbräunlich.

Die Konzentration der Wasserstoffionen ist also hier zwischen 10^{-5} und 10^{-6} , näher bei 10^{-6} .

3. Aल्पinchlorid.

Alizarinsulfosaures Natrium der Lösung zugesetzt, bewirkt Rotfärbung, Rosolsäure Rosa. Auf Zusatz von Phenolphthalein bleibt die Lösung farblos.

Also $C_H = 10^{-7}$.

4. Eucain.

Kongorot färbt die 1/25 n. Lösung scharlach, alizarinsulfosaures Natrium braun.

$C_H = 10^{-5}$.

5) Stovain.

Die 1/25 n. Lösung verhält sich ebenso wie die Cocainlösung.

Also C_H zwischen 10^{-4} und 10^{-5} , näher 10^{-5} .

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß bei Cocain, Stovain und Eucain die Konzentration der Base in der Lösung des Chlorides viel größer ist als bei Novocain und bei Aल्पin. Es ist also dadurch erklärt, warum die Lösungen der erstgenannten Anästhetika in den Quaddelversuchen stärker wirken als die des Novocain.

Wie sehr der Gehalt an freier Base auch bei der Prüfung der Anästhetika an Quaddeln in Frage kommt, zeigt folgendes.

Heinecke und Laewen haben gefunden, daß die Konzentration des Novocainchlorid, bei welcher es die Quaddel gerade noch anästhetisch macht, 0,1 Proz. beträgt. Untersucht man nun die Lösung der Base, die auf die im Vorstehenden beschriebenen Weise hergestellt worden ist, so ergibt sich, daß die Grenze der Wirksamkeit etwa bei 0,017 Proz. liegt. Die Base wirkt also hier etwa 6 mal stärker als das Salz.

Man könnte nun versuchen, das anästhetische Potential der Chloridlösungen zu berechnen aus dem anästhetischen Potential der Base und dem Grade der Hydrolyse und dann diese berechneten Werte mit den an Quaddelversuchen gefundenen vergleichen.

Dies würde aber zu keinem Resultate führen und zwar deshalb, weil das Chlorid im Organismus Veränderungen erleidet, dadurch

daß es in Salze schwächerer Säuren übergeführt wird, die natürlich stärker hydrolysiert sind.

Es läßt sich zeigen, daß derartige Vorgänge schon bei den Versuchen am isolierten Nerven, wo durch Spülung die Gewebeflüssigkeit entfernt worden ist, eine Rolle spielen. In viel höherem Grade wird dies im Organismus der Fall sein.

Vergleichen wir beispielsweise die Wirkung der Novocainbase und des Novocainchlorid auf den Ischiadicus in den vorstehenden Versuchen, so ergibt sich folgendes:

1/100 n. Novocainchlorid hebt die Erregbarkeit des Nerven nach 130 Minuten auf. In der gleichen Zeit, in 138', wirkt die 1/1600 n. Lösung der Base. Wenn nun keine Veränderungen der Lösungen durch den Nerven erfolgen würden, so müßte der Gehalt der 1/100 n. Lösung des Salzes an Base gleich sein dem der 1/1600 n. Lösung der Base. Wie sich aus den vorstehenden Messungen der Konzentration des Wasserstoffionen berechnen läßt, ist dies aber keineswegs der Fall. Auch wenn man berücksichtigt, daß die Lösung der Base zum großen Teil elektrolytisch dissoziiert ist, so daß nur ein Bruchteil der absoluten Konzentration der Base für ihr anästhetisches Potential in Frage kommt, ist doch die Hydrolyse der Salzlösung viel zu gering, um ihre Wirkung zu erklären. Offenbar wird auch hier ein Teil des Chlorides umgewandelt in stärker hydrolysierte Salze.

All dies zeigt, daß es nicht möglich ist einwandfrei das anästhetische Potential der Chloride festzustellen. Auch der Versuch, dies bei den Basen zu tun und so einen Einblick zu erhalten in die verschiedene Empfindlichkeit des motorischen und des sensiblen Nerven ist nicht unbedenklich. Aus den Messungen der Hydrolyse der Chloride läßt sich nämlich schließen, daß die Lösungen der Basen in sehr verschiedenem Grade alkalisch reagieren.

Diese alkalische Reaktion wird sich nun bei der intrakutanen Injektion und bei den Versuchen am Ischiadicus in verschiedener Weise bemerkbar machen. Im ersteren Falle wird sie reizend wirken, sie wird also der Wirkung des Anästheticum entgegen wirken. Im letzteren Falle bedeutet sie eine Schädlichkeit für den Ischiadicus die bewirkt, daß die Reizbarkeit des Nerven schneller abnimmt als in einer neutralen Lösung. Der Effekt des Anästheticum wird also hier größer erscheinen. Zu diesen Bedenken kommt aber noch hinzu, daß es sich nicht kontrollieren läßt, ob wirklich diese alkalischen Lösungen nicht schnell im Organismus oder in der nächsten Umgebung des Nerven durch die Kohlensäure verändert werden.

Dadurch würde aber wiederum die Zusammensetzung der Lösung in unberechenbarer Weise verändert. Ich habe es deshalb vorgezogen den Vergleich der Wirkung der Anästhetika bei der intrakutanen Injektion und auf den Ischiadicus des Frosches mit solchen Lösungen anzustellen, von denen man annehmen darf, daß sie keine derartigen Veränderungen im Organismus und in der Umgebung des Nerven erfahren. Dies wird erreicht, wenn man die Bikarbonate der Lokalanästhetika benutzt. Man kann sich deren Lösungen wie im folgenden beschrieben in sehr einfacher Weise herstellen, wenn man die Chloride in einer Lösung von Natriumbikarbonat auflöst.

Ich habe zu meinen Versuchen als Lösungsmittel eine Mischung von gleichen Teilen 0,7 Proz. NaCl und 1 Proz. NaHCO₃ benutzt. Die Versuche am Ischiadicus des Frosches ergaben unter diesen Umständen folgendes Resultat:

Konzentration		Nach wieviel Minuten ist die Erregbarkeit aufgehoben?
1. Cocain	1/200 n.	20'
	1/400 n.	ca. 30'
	1/800 n.	40'
2. Novocain	1/400 n.	25'
	1/800 n.	52'
	1/1600 n.	ca. 10 Stunden
3. Eucain	1/400 n.	weniger als 45'
	1/800 n.	90—110'
	1/1600 n.	240'
4. Alypin	1/400 n.	40—60'
	1/800 n.	80—110'
5. Stovain	1/800 n.	60—90'
	1/1600 n.	100'

Man sieht, daß unter diesen Umständen alle Anästhetika etwa gleich stark wirken, die Grenzlösung liegt zwischen 1/800 u. 1/1600 n.

Die Versuche mit Quaddeln ergaben folgendes:

Die Konzentration, welche noch volle Anästhesie hervorruft, liegt für:

Cocain zwischen	1/3200 und 1/6400 n.
Novocain bei	1/1600 n.
Eucain zwischen	1/3200 und 1/6400 n.
Alypin bei	1/6400 n.
Stovain bei	1/1600 n.

Ein Vergleich dieser Konzentrationen mit den am Ischiadicus wirksamen zeigt, daß die sensiblen Nervenendigungen gegen die Lokalanästhetika mit Ausnahme des Stovain viel empfindlicher sind als der motorische Nerv. Bei Stovain sind

die Grenzkonzentrationen die gleichen. Bei Novocain ist das Verhältnis 2 : 1, denn wir müssen hier für den motorischen Nerven 1/800 n. als Grenze nehmen, da die Zeitdifferenz in der Wirksamkeit der 1/800 n. und 1/1600 n. eine abnorm große ist. Für Eucaïn und Cocain ist das Verhältnis 2 bis 4 : 1 und für Alypin 8 : 1.

In diesem Verhalten liegt also ein wesentlicher Unterschied zwischen den Narkoticis und den Lokalanästheticis. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Erfahrungen der Praktiker, daß die Sensibilität durch die Lokalanästhetika stets früher und länger aufgehoben wird als die Motilität.

Es ist nun von Interesse, die hier durch die Quaddelversuche mit den Bikarbonaten erhaltenen Resultate zu vergleichen mit den Erfahrungen, die mit den Chloriden auf die gleiche Weise gemacht wurden. Es ergibt sich folgendes: Die Grenzkonzentration, die gerade noch volle Anästhesie hervorruft, beträgt für Cocainchlorid 0,02 Proz.¹⁾, für das Bikarbonat 0,01 bis 0,05 Proz., für Eucaïnchlorid 0,02 Proz., für das Bikarbonat 0,01 bis 0,05 Proz., für Novocainchlorid 0,1 Proz., für das Bikarbonat 0,02 Proz.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß man die anästhesierende Potenz der Lokalanästhetika um das Zwei- bis Fünffache steigern kann, wenn man an Stelle der Chloride die Bikarbonate verwendet. Es ist dieses Verhalten leicht verständlich, denn die Hydrolyse der Bikarbonate ist eine viel größere als die der Chloride. Es zeigt uns dieses Resultat ferner, daß die Umwandlung des Anästhetikumsalzes bei der intrakutanen Injektion offenbar nur langsam erfolgt, sodaß anfangs nur eine kleine Menge des Chlorides in Karbonat oder Bikarbonat umgewandelt wird.

Beobachtungen, die mit den vorstehenden Versuchen übereinstimmen, sind schon früher gemacht worden. Braun berichtet darüber folgendes: „Bignon²⁾ glaubt beobachtet zu haben, daß die anästhesierende Potenz des Cocain in alkalischen Flüssigkeiten am stärksten hervortritt. Da nun die Lösungen des salzsauren Cocain gewöhnlich freie Säure enthielten, so müßten dieselben neutralisiert werden. Setzt man einer Lösung des Cocainum hydrochloricum kohlensaures Natron im Überschuß zu, so scheidet sich das reine Alkaloid aus und bildet in der alkalischen Flüssigkeit

1) Heinze (Braun), Virchow-Archiv 153, 466.

2) Zitiert nach Braun. Die Lokalanästhesie. Leipzig 1905, p. 104.

eine äußerst fein verteilte Suspension. Diese Cocainmilch entfaltet nach Bignons Mitteilung die größte anästhesierende Wirkung, muß aber immer frisch bereitet werden“. Die Beobachtung von Bignon, daß die anästhesierende Potenz des Cocain in alkalischen Flüssigkeiten am stärksten hervortritt, ist, wie die vorstehenden Untersuchungen zeigen, zweifelsohne richtig. Die Art und Weise wie Bignon seine Lösungen bereitet ist nur unzuweckmäßig. Ein Überschuß von Karbonat wird das Cocain zum größten Teil ausfällen und dadurch wird natürlich die anästhesierende Wirkung der Lösung heruntergedrückt. Denn unter gewissen Umständen wird sich die ausgefällte Base im Organismus nicht schnell genug wieder auflösen, um das Cocain, das durch Bindung an die Gewebe aus der Lösung entfernt worden ist, zu ersetzen. Die Wirksamkeit wird also abhängig von der Lösungsgeschwindigkeit der Cocainbase und dies erklärt uns die Forderung von Bignon die „Cocainmilch“ stets frisch zu bereiten. Denn frisch gefällt besitzt die Cocainbase die größte Lösungsgeschwindigkeit, da sie sich im feinsten Verteilungszustande befindet. Mit der Zeit wachsen die einzelnen Partikelchen und damit nimmt die Geschwindigkeit der Lösung sehr schnell ab. Besonders stark wird noch durch diese Ausfällung des Cocain die Diffusionswirkung desselben betroffen. Denn die Konzentration der Base ist natürlich eine sehr kleine, infolgedessen kann sie nur in sehr geringem Grade und in sehr langsamer Weise diffundieren. All dies erklärt uns, daß Braun bei der Nachprüfung der Bignonschen Angaben die Wirkung der Cocainmilch in jeder Beziehung schwächer als die einer Cocainchloridlösung fand.

Man darf, wenn man die Wirkung der Chloride der Anästhetika durch Natriumkarbonat erhöhen will, nur soviel zusetzen, daß gerade kein Niederschlag entsteht. Aber, um dies zu erreichen, kann man wiederum nur sehr kleine Mengen zusetzen. Es wird infolgedessen der Effekt des Karbonatzusatzes nur ein sehr geringer sein. Es wird sich nämlich folgendes im Organismus abspielen. Wir haben dann ein Gemisch von dem Karbonat und dem Chlorid des Anästheticum. Das Karbonat ist sehr stark hydrolysiert. Die Lipoidstoffe und die Gewebe werden die abgespaltene freie Base aufnehmen, die freigewordene Kohlensäure wird anderwärts gebunden oder fortgeführt. Es wird infolgedessen die relativ geringe Menge des Karbonats in kurzer Zeit verbraucht sein und dann sinkt das anästhesierende Potential auf das des Chlorides bzw. auf das der Salze, die aus ihm im Organisme entstehen. Diese Salze sind

wahrscheinlich Bikarbonate und deren anästhesierendes Potential ist ein sehr hohes, wie die vorstehenden Versuche gezeigt haben. Aber es ist gleichzeitig gezeigt worden, daß jeweils nur eine kleine Menge des Chlorides in Bikarbonat im Organismus bei der intrakutanen Injektion umgewandelt ist, denn sonst müßten ja die anästhesierenden Grenzkonzentrationen des Chlorides und des Bikarbonates identisch sein. Will man deshalb Lösungen von möglichst hohem anästhesierendem Potential haben, so muß man die Bikarbonate anwenden. Es läßt sich nun weiter zeigen, daß deren Verwendung auch andere Vorteile mit sich bringt.

In der Lösung des Chlorides eines Anästheticum haben wir folgendes hydrolytisches Gleichgewicht (A Anästheticum):

Von der elektrolytischen Dissoziation des Salzes sowie der Base wird hier abgesehen, da die letztere nur gering ist und beide für die weiteren hier besprochenen Vorgänge bedeutungslos. Die Salzsäure dagegen ist in den hier in Betracht kommenden Konzentrationen praktisch vollständig dissoziiert. Wenn nun diese Lösung in Berührung mit Nerven oder anderen lipoidreichen Geweben kommt, so wird der größte Teil der hydrolytisch abgespaltenen Base von den Lipoiden infolge des großen Teilungskoeffizienten aufgenommen. Hierdurch wird das Gleichgewicht gestört, es wird von neuem ein Teil des Salzes hydrolysiert und in dem neuen Gleichgewichtszustande wird die Konzentration der Base geringer sein als vorher, die Konzentration der Säure höher. Dies würde nun, wenn alle Nebenreaktionen ausgeschlossen wären, so weiter gehen bis schließlich ein definitiver Gleichgewichtszustand erreicht wird, in welchem sich Gleichgewicht hergestellt hat zwischen der Konzentration der Base in den Lipoidstoffen und der Konzentration in der Lösung derselben, welche nunmehr dem hydrolytischen Gleichgewichte entspricht. In diesem Zustande wird die Konzentration der Säure eine relativ hohe sein. Nun liegen im Organismus die Verhältnisse etwas anders. Nicht nur, daß wenigstens ein Teil des Chlorides durch die Bikarbonate der Gewebsflüssigkeit umgewandelt wird, ist es überhaupt ausgeschlossen, daß freie Säure sich in nennenswertem Betrage bildet, denn sie wird sofort teils von den Salzen, teils von den Eiweißstoffen aufgenommen. In letzterem Falle würde dies zu einer Gewebsschädigung führen. Aber wenn auch dies nicht oder wenigstens in keinem nennenswerten Betrage eintritt, so zeigt die vorstehende Überlegung doch, daß unter allen Umständen die Alka-

leßenz der Gewebsflüssigkeit bei der Injektion von Chloriden der Anästhetika — auch wenn diese nahezu neutral reagieren wie z. B. Alypin und Novocain — eine Veränderung erleidet. (Denn um anästhesierend zu wirken, muß die Base in den Nerven eindringen und in allen Fällen bleibt die Salzsäure zurück, die irgendwie gebunden werden muß.) Unter gewöhnlichen Umständen, d. h. bei der Infiltrationsanästhesie beispielsweise, hat dies sicher nicht viel zu bedeuten. Hier haben wir verdünnte Lösungen, wir verteilen sie auf große Gebiete, sodaß sie mit großen Mengen von Gewebsflüssigkeit in Berührung kommen und so wird die frei gewordene Säure neutralisiert ohne große Veränderungen der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit hervorzurufen. Zudem sind die Gewebe, die hierbei betroffen, nicht sehr empfindlich. Anders dagegen scheinen mir die Verhältnisse zu liegen bei anderen Methoden der Anästhesierung, wo wir mit konzentrierten Lösungen arbeiten und diese auf hochempfindliche Gewebe einwirken lassen, z. B. in der Lumbalanästhesie. Hier scheint es mir in der Tat nicht ausgeschlossen, daß eine Schädigung durch die Säure bzw. die Veränderung der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit erfolgt, zumal da S t r a u b¹⁾ nachgewiesen hat, daß die Bindung der Anästhetika bei der lumbalen Injektion außerordentlich rasch erfolgt und man im Zweifel sein kann, ob die Salze schwacher Säuren in der Lumbalflüssigkeit genügen, um die fre werdende Salzsäure ohne wesentliche Veränderung ihrer Alkaleßenz aufzunehmen. Es scheint also, daß die Verwendung der Bikarbonatlösungen auch außer der Erhöhung der anästhetischen Potenz vorteilhaft ist und deshalb habe ich untersucht, wie sich die Lösungen der Anästhetika Natriumbikarbonat gegenüber verhalten.

Es zeigte sich, daß das Novocainbikarbonat am leichtesten löslich ist. Hier ist es möglich Lösungen von 5 Proz. und mehr herzustellen. So kann man beispielsweise 10 prozentige Novocainchloridlösungen mit der gleichen Menge einer äquivalenten Natriumbikarbonatlösung vermischen, ohne daß ein Niederschlag sich bildet. Auch ein kurzes Aufkochen vertragen diese Lösungen. Kocht man aber längere Zeit, so fällt das Novocain aus. Es kommt dies daher, daß beim Erhitzen der Bikarbonatlösung Kohlensäure entweicht, sodaß Bikarbonat in Karbonat übergeführt wird. Dieses ist aber entweder weniger löslich als das erstere oder so stark hydrolysiert, daß die Löslichkeit der Novocainbase überschritten wird. Die Bikarbonate der anderen Anästhetika sind weniger löslich und empfindlicher gegen Erhitzen als Novocain. So scheidet sich in einer

1) Zitiert nach G a u s s, Zentralblatt für Gynäkologie 1909 Nr. 31

5 prozentigen Bikarbonatlösung von Alypin bei längerem Stehen Alypinbase ab. 2,5 prozentige Lösungen sind dagegen in der Kälte haltbar. Bei Cocain, Eucaïn und Stovain ist die Löslichkeit noch geringer.

Für die Verwendung konzentrierter Lösungen kommt deshalb nur das Novocain in Betracht.

Man könnte nun gegen die Verwendung konzentrierter Bikarbonatlösungen, die in beschriebener Weise durch Vermischen äquivalenter Mengen von Natriumbikarbonat und Anästheticumchlorid hergestellt sind, zwei Bedenken haben. Das erste ist folgendes. Bekanntlich verhalten sich den Geweben gegenüber nur solche Lösungen osmotisch indifferent, die dem Serum isotonisch sind. Ein Mittel die Isotonie festzustellen besitzen wir in der Prüfung des Gefrierpunktes. Lösungen, die den gleichen Gefrierpunkt wie das Serum haben, sind isotonisch mit diesem. Nun haben Braun, ferner Heinecke und Laewen die Gefrierpunkte der verschiedenen Anästhetika untersucht und es hat sich gezeigt, daß im allgemeinen 4—5 prozentige Lösungen dem Serum isotonisch sind. Wenn wir nun einer derart konzentrierten Lösung eines Anästheticumchlorides Natriumbikarbonat in äquivalenter Menge zugeben, so wird der osmotische Druck dieser Lösung steigen und man könnte annehmen, daß nunmehr Schrumpfung der Gewebe und Schädigung derselben eintrete. Dieses ist aber nicht zu befürchten. Wir haben bei diesen Lösungen eine relativ hohe Konzentration von freier Kohlensäure und von freier Base des Anästheticums. Diese beiden Stoffe verändern aber den Quellungszustand der Gewebe nicht, da sie infolge ihrer Lipoidlöslichkeit in die Zellen einzudringen vermögen. Ihnen gegenüber verhält sich die Zelle in dieser Hinsicht etwa ebenso wie gegen Harnstoff und ebenso, wie wir keine Schrumpfung der roten Blutkörperchen wahrnehmen, wenn wir sie in eine Lösung bringen, die an Kochsalz dem Serum isotonisch ist, und außerdem noch große Mengen von Harnstoff enthält, ebenso wenig werden wir eine Schrumpfung der Zellen zu befürchten haben, wenn wir bei der lumbalen Injektion ein Gemisch von Natriumbikarbonat und dem Chlorid des Anästheticum verwenden, das also dann neben der isotonischen Konzentration des Chlornatrium noch das Bikarbonat des Anästheticum enthält. Es liegen also hier bei den Quaddelversuchen die Verhältnisse ganz anders als bei der lumbalen Injektion, wo die Aufnahme des Anästheticum sehr rasch erfolgt.

Das zweite Bedenken ist das folgende. Wir haben es bei den Bikarbonaten mit Lösungen zu tun, deren anästhetisches Potential

ein viel höheres ist als das der Chloride. Es fragt sich nun, ob nicht parallel der Erhöhung der anästhesierenden Kraft der Lösung eine Steigerung ihrer Schädlichkeit für den Nerven geht. Dieses Bedenken ist sicherlich zutreffend und bedarf einer eingehenden experimentellen Prüfung, die in der nächsten Mitteilung gegeben werden soll. Da jedoch im Organismus die Chloride der Anästhetika Umwandlungen in Salze schwächerer Säuren erfahren, so darf man mit einiger Wahrscheinlichkeit die bisherigen Erfahrungen der Praxis auch auf die Bikarbonate übertragen. Wir würden dieselben also unter den Bedingungen, unter welchen sie gewöhnlich angewendet werden, als unschädlich zu bezeichnen haben. Immerhin wird man gut tun, mit möglichst verdünnten Lösungen zu arbeiten. Denn nach einigen Versuchen, die ich angestellt habe, scheinen bei allen Anästheticis die Veränderungen am Nerven, die durch höherprozentige Lösungen, gleichgültig ob es Chloride oder Bikarbonate sind, hervorgerufen werden, irreversibel zu sein, wenn man solange wartet, bis sich Gleichgewicht zwischen dem Anæstheticum im Nerven und in der Lösung hergestellt hat. Die Angabe von Laewen¹⁾, daß die Erregbarkeit des Ischiadicus des Frosches sich wieder herstellt, wenn er nach etwa einstündigem Verweilen in der 5 prozentigen Lösung eines Anæstheticum mit Ringer gewaschen wird, ist richtig, aber sie darf nicht so gedeutet werden, als ob eine derartige 5 prozentige Lösung überhaupt nur reversible Vorgänge im Nerven auslöse. Denn nach einer Stunde hat sich noch kein Gleichgewicht des Anæstheticum zwischen Nerv und Lösung eingestellt, wartet man länger, so kehrt die Erregbarkeit des Nerven auch beim Auswaschen nicht mehr zurück. Die Anæstheticumbreite ist bei den 5 prozentigen Lösungen schon überschritten und im Organismus, wo die Vorgänge viel schneller verlaufen, würden auch bei Einwirkung einer 5 prozentigen Lösung innerhalb einer Stunde wohl schon dauernde Schädigungen des Nerven statthaben. Nun werden allerdings bei der Lumbalanästhesie auch höher konzentrierte Lösungen und zwar in den weitaus meisten Fällen ohne Schädigung der Nerven verwendet, aber hier findet sehr rasch eine Verdünnung der Lösungen statt, sodaß nie die Konzentration des Anæstheticum im Nerven so hoch wird, als sie dem Gleichgewichtszustande mit der ursprünglichen Konzentration der Lösung entspricht. Dieses trifft natürlich sowohl für die Chloride als auch für die Bikarbonate zu.

1) Dieses Archiv 56 p. 139.

Die folgenden Versuche sollen einen Aufschluß geben über die gewebsschädigenden Wirkungen der hier untersuchten Lokalanästhetika. Diese zeigen sich bei manchen dieser Substanzen schon in relativ geringen Konzentrationen. Sie werden besonders beobachtet bei Stovain, Eucaïn und Alypin, während sie bei Cocain und Novocain nicht auftreten. Man hat besonders bei Stoxain dies darauf zurückgeführt, daß die Lösungen des Stovain relativ ziemlich stark sauer reagieren. Der Säuregehalt der Lösungen kann aber nicht allein maßgebend sein für die Gewebsschädigung. Denn die vorstehenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Konzentration der Wasserstoffionen in einer Stovainlösung etwa gleich ist der einer Cocainlösung und daß eine Alypinlösung viel weniger sauer reagiert als eine Cocain- oder Novocainlösung. Die Reihenfolge der Anästhetika in bezug auf die Gewebsschädigung ist also eine ganz andere als es dem Gehalte ihrer Lösungen an Wasserstoffionen entspricht. Man muß also annehmen, daß die Moleküle der Anästhetika selbst in verschiedenem Grade gewebsschädigend wirken, d. h. eine verschiedene Affinität zu den Eiweißstoffen besitzen. Diese Annahme kann man einer experimentellen Prüfung unterwerfen. Wenn nämlich die Anästhetika mit Eiweiß reagieren, so muß die anästhesierende Potenz ihrer Lösungen abnehmen, wenn man diesen Eiweiß zusetzt. Um die Wirkung der Säure vollständig auszuschließen, habe ich Lösungen der Chloride in einer Mischung von gleichen Teilen isotonischem Kochsalz und Natriumbikarbonat hergestellt und zwar 1/400 normale. Diese Lösungen wurden einmal mit dem gleichen Volumen Blutserum und andererseits mit dem gleichen Volumen der Kochsalz-Bikarbonatmischung versetzt. Es entstanden so Lösungen, die 1/800 n. an Anæstheticum waren. Etwa 1/2 Stunde nach der Mischung begann der Versuch. In jede der beiden Lösungen wurde der Ischiadicus der rechten bzw. linken Extremität des gleichen Frosches gebracht und von Zeit zu Zeit der Schwellenwert der Erregbarkeit wie früher geprüft.

1. Cocain.

a) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Lösung.

t	a	b
12.25 p. m.	394	380 N. G.
12.45	306	
12.55	152	
1.5	Bei 0 unerregb.	296

b) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Serum.

t	a	b	
12.26 p. m.	390	360	N. G.
12.46	305		
12.56	232		
1.6	210		
1.16	124		
1.22	Bei 0 unerregb.	300	

In der NaCl, NaHCO₃-Lösung wurde die Erregbarkeit des Nerven nach 40' aufgehoben, im Serum nach 56'.

2. Novocain.

a) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Lösung.

t	a	b	
12.13 p. m.	360	350	N. G.
12.33	270		
12.43	270		
12.53	265		
1.3	Bei 0 unerregb.	300	

b) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Serum.

t	a	b	
12.14 p. m.	400	360	N. G.
12.34	326		
12.44	292		
12.54	204		

1.4 Bei 0 unerregb. 298

In beiden Lösungen hatte der Nerv in der gleichen Zeit, nach 50', seine Erregbarkeit verloren.

3. Stovain.

a) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Lösung.

t	a	b	
12.10 p. m.	390	355	N. G.
12.30	308		
12.40	288		
12.50	164		

1.10 Bei 0 unerregb. 304

b) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Serum.

s	a	b	
12.11 p. m.	394	363	N. G.
12.31	315		
12.51	316		
1. 1	248		
1.21	222		
1.36	190		
2. 6	123		

2.16 Bei 0 unerregb. 322

Bei Stovain büßt der Nerv in der NaCl, NaHCO₃-Lösung seine Erregbarkeit nach 60' ein, im Serum 125'.

4. E u c a i n.

a) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Lösung.

t	a	b
4.25 p. m.	305	300 N. G.

4.55 241

5.25 236

5.55 Bei 0 unerregb. 272

b) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Serum.

t	a	b
4.26 p. m.	295	293 N. G.

4.56 275

5.56 253

6.45 147

Am andern Tag

12 h m. 130 320

Die NaCl, NaHCO₃-Lösung läßt die Erregbarkeit des Nerven nach 90' verschwinden. Im Serum ist sie auch nach 20h noch erhalten.

5. A l y p i n.

a) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Lösung.

t	a	b
4.27 p. m.	306	295 N. G.

4.57 270

5.27 228

5.57 Bei 0 unerregb. 254

b) 1/800 n. in NaCl, NaHCO₃-Serum.

t	a	b
4.28	298	285 N. G.

4.58 239

5.58 218

6.18 Bei 0 unerregb. 280

Der Nerv wird unerregbar in der NaCl, NaHCO₃-Lösung nach 90', im Serum nach 110'.

Die Zusammenfassung dieser Versuche ergibt folgendes:

Anästhetikum.	Nach wieviel Minuten geht die Erregbarkeit verloren?	
	a) in der wässrigen Lösung.	b) in der serumhaltigen Lösung.
Cocain	40	56
Novocain	50	50
Stovain	60	125
Eucaïn	90	mehr als 20 h
Alypin	90	110

Man ersieht hieraus, daß besonders bei Eucaïn und bei Stovain ein großer Teil des Anästhetikum durch die Eiweißstoffe des Serums gebunden wird, sodaß er nicht zur Einwirkung auf den Nerven gelangt. Es scheint ferner, daß Novocain mit den Eiweißstoffen

gar nicht oder nur wenig und träge reagiert. Es stimmt dies überein mit der Erfahrung, daß Novocain nicht nur das ungiftigste, sondern auch das am wenigsten reizende Anästhetikum ist. Man erkennt ferner aus diesen Versuchen, daß die gewebsschädigende Wirkung eines Lokalanästhetikums nicht nur eine Funktion der hydrolytisch abgespaltenen Säure ist, denn die hier untersuchten Lösungen reagieren alle neutral. Dies zeigen sowohl diese Versuche, als auch der Vergleich der hydrolytischen Spaltung und der gewebsschädigenden Eigenschaften der verschiedenen Anästhetika. Bei der Herstellung neuer Anästhetika wird also die Technik sich nicht zu scheuen brauchen, Atomgruppen in das Molekül eines Anästhetikum einzuführen, die die Stärke desselben als Base vermindern.

Zusammenfassung und Schluß.

Die vorstehenden Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Die Theorie der Narkose von H. Meyer und Overton läßt sich auf die Lokalanästhetika übertragen.

2. Die Basen der Lokalanästhetika wirken stärker als deren Salze.

3. Das anästhetische Potential eines Salzes eines Lokalanästhetikum hängt ab

a) vom anästhetischen Potential der Base,

b) vom Grade der hydrolytischen Spaltung.

Infolgedessen ist es umso höher, je schwächer die Säure ist, die das Salz bildet. So ist beispielsweise das anästhetische Potential einer Novocainbikarbonatlösung etwa 5 mal größer als das einer Novocainchloridlösung. Dies gibt sich dadurch zu erkennen, daß die erstere Lösung in geringer Konzentration Anästhesie hervorruft als die letztere und schneller wirkt.

4. Die Basen der verschiedenen hier untersuchten Lokalanästhetika wirken alle etwa gleich stark. Der Unterschied, der sich bei der Prüfung der Chloride bei den einzelnen Lokalanästhetica ergibt, rührt davon her, daß diese verschiedenen stark hydrolysiert sind.

5. Das sensible Nervensystem ist im allgemeinen gegen die Lokalanästhetika empfindlicher als das motorische. Hierdurch unterscheiden sich die Lokalanästhetika von den Narkotica.

6. Von den untersuchten Lokalanästhetica besitzen Eucain und Stovain die stärkste, Novocain die schwächste Affinität zu Eiweißstoffen.

Auf Grund dieser Untersuchungen ist es also möglich stärker anästhesierende Lösungen als bisher herzustellen, indem man nicht die Chloride, sondern die Bikarbonate der Lokalanästhetika verwendet. Hierzu eignet sich besonders das Novocain. Man kann sich von diesem auch hochkonzentrierte Bikarbonatlösungen herstellen, entweder indem man Novocainchlorid in einer entsprechenden Lösung von Natriumbikarbonat löst oder indem man entsprechende Mengen äquivalenter Novocainchlorid- und Natriumbikarbonatlösungen mischt. Derartige Lösungen reagieren neutral, sie vertragen kurzes Aufkochen. Hierdurch wird ein Teil der Kohlensäure aus der Lösung entfernt, die hydrolytische Spaltung vermehrt, das anästhetische Potential gesteigert. Diese Lösungen besitzen zudem den Vorteil, daß die Alkaleszenz der Gewebsflüssigkeiten durch sie nicht verändert wird.

In einer weiteren Mitteilung soll die Wirkung der Lokalanästhetika auf das zentrale Nervensystem bei Kaulquappen untersucht werden und außerdem die Faktoren, die für ihre Giftigkeit beim Warmblüter in Betracht kommen, erörtert werden.