Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 68 (1926)

Heft: 10

Artikel: Über den Einfluss verschiedener Muzilaginosa auf die korneale Anästhesie, besonders des Tutokains

Autor: Graf, Hans / Krumholz

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-591320

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 07.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

SCHWEIZER ARCHIV
FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

LXVIII. Bd. Oktober 1926 10. Heft

Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin. — Direktor: Prof. Dr. W. Hinz.

Über den Einfluss verschiedener Muzilaginosa auf die korneale Anästhesie, besonders des Tutokains.

Von Dr. Hans Graf, Zürich-Berlin, und Dr. Krumholz, Berlin.

(Mit 3 Tafeln).

I. Theoretischer Teil.

Die zwar seit ältester Zeit empirisch verwendete reizlindernde Wirkung der Muzilaginosa hat erst in neuerer Zeit experimentelle Bearbeitung erfahren, wohl deshalb, weil ihre Bestandteile leider noch zu wenig qualitativ und quantitativ chemisch aufgearbeitet sind, dass ein systematisches Studium jedes einzelnen Wirkungstypus derselben zur Formulierung eines pharmakologischen Kombinationseffektes führen könnte. Man muss sich daher begnügen, lediglich ihren Einfluss auf die spezifischen Wirkungen anderer Körper genauer zu erfassen. Diese auch hier grossen Schwierigkeiten liegen zum grössten Teil in der Definition der Applikationsform des Muzilaginosums als Lösungsmedium begründet. — Während man z. B. eine wässerige Lösung eines Salzes mit ± eindeutig wirksamen Körpern chemisch und auf Grund des aktiven Prinzipes auch pharmakologisch definieren kann, so scheinen solche eindeutig bestimmte Körper, die von der Schleimhaut aus wirksam sind, unter den Applikationskautelen der pflanzlichen Muzilaginosa in der Art zu fehlen, dass mit ihnen praktisch gerechnet werden müsste. Den im Schleim vorhandenen Stoffen kommt somit in toto keine nach einer Richtung hin typische Resorptionswirkung zu. Dabei ist es aber sehr wohl möglich, dass sie gesondert pharmakologisch wirksam wären. Ein positiver pharmakologischer Begriff besteht somit für diese Gruppe eigentlich nicht.

Man muss daher vorläufig eine von den Herstellungskautelen, der Zusammensetzung eines Schleimes sowie allen Darreichungsformen der Muzilaginosa gleichsam unabhängige Eigenschaft als Basis ihrer Definition nehmen, welche bestimmte Funktionen ihres Zustandes ausdrückt und die von der Zusammensetzung und der Zahl der für diese Gruppe typischen Kolloide abhängig ist z. B. die Viskosität. Diese Definition ist somit eine kolloidchemische. So ist ein Schleim allgemein anzusehen als kolloides Viel-Phasensystem meist mit vielen Dispersa in einem Dispersionsmittel (Wasser)[1])

Die Kolloide der Muzilaginosa sind erfahrungsgemäss für das Gewebe pharmakologisch offenbar dadurch indifferent, dass die absolute Grösse der Teilchen (Molekülaggregate) ein Eindringen derselben in die Zelle nicht ermöglicht; denn es ist sehr wohl anzunehmen, dass z. B. pflanzliche Stoffe als Fremdkörper intrazellulär solange eine (Reiz-)Wirkung auslösen, als sie nicht abgebaut und assimiliert sind. So weiss man von sehr hoch kolloiddispersen und molekular löslichen, daher diffusiblen Derivaten (z. B. Peptone, Aminosäuren, Fettsäuren usw.), dass sie intrazellulär wirksam sind, wenn sie in entsprechender Menge aus dem System übertreten können.

An eine derartige Umsetzung der Kolloide muzilaginöser Systeme in die letztgenannten Abbauprodukte ist bei fermentativer Spaltung zu denken (Pflanzen-, Darmfermente, Bakterien [Infektion der Schleime]). Kristalloide Körper sind zwar in jedem Muzilaginosum genuin vorhanden, finden sich somit auch in der therapeutisch applizierten, die vitale Resorptionsfläche berührenden Dispersion. Die durch solche Kristalloide im kolloiden System eines Muzilaginosums in Wasser möglichen eigentlichen Wirkungen sind prinzipiell qualitativ und quantitativ abhängig von der chemischen Natur des schleimgebenden Agens (Pulver) und den möglichen oder bereits eingetretenen fermentativen und bakteriellen Umsetzungen; jedenfalls sind sie

---

[1]) Die Kolloidchemie unterscheidet echte, kristalloide von kolloiden Lösungen; bei den erstern ist das Gelöste im Lösungsmittel molekular verteilt, bei den letztern ist die Verteilung nicht bis zu den Molekülen vorgeschritten, sondern nur bis zu Molekülaggregaten, welche Dispersa oder disperse Phasen genannt werden. Das Verteilungsmittel heisst Dispergens oder dispergierende Phase. Die kolloiden Lösungen geben allgemein optische Erscheinungen (Lichtbeugung), zeigen erhöhte innere Reibung usw.; sie fehlen den echten Lösungen. Beispiele der echten Lösungen sind z. B. Salzlösungen, der kolloiden z. B. Eiweisslösungen in Wasser.

für jeden einzelnen Fall von den verschiedensten Momenten abhängig, im allgemeinen nicht zu übersehen.

Berücksichtigt man die Aufenthaltszeiten grosser Mengen solcher Kolloidlösungen, zum Beispiel auf einer fermentabgebenden Schleimhaut, so ist es möglich, dass in dieser Zeit einzelne, jedoch kaum alle Kolloidgruppen in diffusionsfähige Derivate übergehen können, weil für jede chemische Reaktion eine bestimmte Zeitdauer und Quantität der reagierende Körper vorhanden sein muss (Massenwirkungsgesetz). Hier kann somit lediglich eine durch mögliche Resorption von Kolloidderivaten bedingte Eigenwirkung eines muzilaginösen Mediums eintreten, so dass die reine Wirkung des Muzilaginosums mit möglichst unveränderten Kolloiden nur an Orten studiert werden kann, wo keine Abbaufermente wirksam sind[1]) (z. B. Lidsack). Aus den entwickelten Gesichtspunkten beruhen somit die Wirkungen auf Beziehungen zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften des Kolloidmediums und den Epihelmembranen bezw. der Epithelschichten des Substrates; aus der sichtbaren Reaktion der letzteren, oder von Geweben, welche mit ihnen verbunden sind, muss man dann auf den Wirkungstyp der Kolloide des aufliegenden Mediums für sich oder einer typisch wirksamen zugesetzten Phase im Schleim schliessen. Örtliche primäre Kolloidwirkungen sind kaum nachweisbar; dagegen lassen sich diese auf den soeben erwähnten, an sich stark wirksamen Körper, der im gleichen Medium vorhanden ist, dessen Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgrösse prüfen. Dieses Agens wird demnach eine quantitative Veränderung seines pharmakologischen Effektes zeigen, wenn es aus kolloiden Medien, statt aus wässerigen isotonischen durch die Membran tritt. Es erstreckt sich der Einfluss auf solche Giftteilchen im kolloiden Medium auf ihre Beweglichkeit vor der Membran (z. B. Adsorption an Kolloide) oder aber auch auf die Membran selber; jedenfalls beobachtet man erfahrungsgemäss eine Abschwächung der örtlichen Wirkungen aktiver Stoffe aus kolloiden Überlagerungsmedien (Reizlinderung). Diese Beeinflussung dient bekanntlich auch als Basis der Charakteristik dieser Stoffgruppe im Sinne von Protektiva.

Schmiedeberg (18) hat wohl zuerst darauf hingewiesen, dass

---

[1]) Trotzdem dürfte man auch hier immer zufolge der nicht zu vermeidenden Infektion der kolloiden Lösungen ebenfalls bereits sekundäre Produkte in den Händen haben.

die kolloiden Schleimstoffe, nicht nur selbst schwer in die tierischen Gewebe eindringen, sondern auch die Resorption anderer sonst leicht diffundierbarer Stoffe zu hindern imstande sind. Diese Wirkung bezieht sich lediglich auf nicht fermentativ (z. B. durch Proteasen) gespaltene Kolloide; dadurch ist ihre scheinbare Herabsetzung der Reizwirkung zu deuten, wenn die resorptiv wirksamen Agentien örtliche Reizstoffe sind (z. B. Säuren, Salze). Die Resorption von Kristalloiden (NaJ) und eines hoch-dispersen Kolloides (Pepton) wird nach Brandl (1) durch Stärke, Gummi arabicum und Althaeaschleim sehr stark herabgesetzt: in der gleichen Versuchszeit war Pepton ohne Zusatz in 11,4%, mit Zusatz eines Muzilaginosums dagegen nur in 2,3%, von Natriumjodid sogar nur in $^1/_{20}$% resorbiert, so dass die Hemmung mehr kristalloide, d. h. leichtdiffusible Substanzen als Kolloide zu betreffen scheint; nervenerregende Salze (KCl, NaCl) verhielten sich ähnlich (Katz, 11) ebenso Säure mit Gelatine (Reflexfrosch) (Tappeiner 29). — Nach Tappeiner und Liebert (15) ist die Struktur der viskösen Lösungen die Hemmungsursache.

Die Vorstellung Lieberts bezieht sich bereits auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der mit Wasser erhaltenen kolloiden Lösungen der Muzilaginosa, welche bestimmte Grössen sind (Viskosität, Opaleszenz, Gelatinisierung usw.) Diese deuten bekanntlich auf grössere Molekülaggregate hin, welche im System Kolloide+Giftlösung heterogen dispergiert sind und zu den Giftteilchen eine besondere Stellung einnehmen. Liebert nimmt an, dass (wohl besonders bei höher viskösen Lösungen) die innere Struktur ein Netzwerk darstelle, an dessen Lücken sich die Giftteilchen befinden, so dass rein mechanisch die zur Resorption (Übertritt durch die Membran) notwendige primäre Annäherung an die vitale Fläche verhindert oder zum mindesten erschwert werde. Diese theoretische Vorstellung deckt sich mit den neuen Ergebnissen der Kolloidchemie, welche in solchen Flüssigkeiten keine wahren Lösungen sieht, sondern verschieden weitgehende Verteilungssysteme des Schleimstoffes in einem Grundstoff (Dispergens); in bestimmten Fällen, im besonderen bei Gallerten liegt eine gewisse regelmässige Struktur vor (Bechhold) (3).

Indessen scheint durch solche Einhüllung die Bewegung der einzelnen Moleküle und Ionen der darin in wahrer Lösung befindlichen kristalloiden Körper doch nicht in besonders starker Weise gehemmt zu werden, denn die Diffusion und pharmakologische Reaktion gehen in solchen schleimigen Flüssigkeiten, selbst wenn sie nahezu zu Gallerten erstarrt sind, meist mit nicht erheblich geringerer Geschwindigkeit vor sich wie in einfach wässerigen Lösungen. (Graf und Peymann (9).

Indessen wird aber aus dynamischen Gründen die Bewegung grösserer Massen der Flüssigkeit gegenüber der Unterlage erheblich erschwert, weil der Reibungswiderstand bei Anwesenheit

von Muzilaginosa sehr bedeutend zunimmt; dies kann man an den Bewegungsgeschwindigkeiten (z. B. Senkungsgeschwindigkeiten) gleicher Körper in verschieden viskösen Medien beobachten. (Variation des spezifischen Gewichtes, Zunahme des Reibungswiderstandes.)

Diese Bewegungen ganzer Flüssigkeitssysteme, welche z. B. durch Temperaturdifferenz, mechanische Erschütterungen u. ä. (akzidentelle Strömungen) beeinflusst werden, sind biologisch ebenso wichtig wie die Bewegung der einzelnen Moleküle und Ionen.

Stellt man sich die Abschwächung einer örtlichen Reizwirkung (Tappeiner, Katz) eines Kristalloides oder die Abschwächung oder Verhinderung einer Resorptionswirkung durch eine muzilaginöse Lösung auf Grund mechanischer Faktoren vor, so muss die Wirkung der Muzilaginosa lediglich als eine physikalische angenommen werden. Sie kann somit die Kolloidteilchen allein betreffen (Schichtenbildung, Verengerung der Membranporen usw.) oder aber das Verhältnis: Kolloidaggregat+kristalloides Gift (mechanischer Einschluss) (Liebert), oder die Adsorption an die Oberfläche und Festhalten gegen die pharmakologische Affinität der Zellen. Jedenfalls sieht man biologisch nur eine Verzögerung bezw. einen Ausfall der Wirkung eines erregenden Giftes.

Einmal kann durch ein visköses kolloides System über der affinen Zellschichte z. B. eine bestimmte Menge eines Anästhetikums längere Zeit unvermindert bestehen, die Resorption selbst zeitlich wohl gehemmt, jedoch quantitativ nicht verändert sein; dabei ist vorausgesetzt, dass die Oberflächenattraktion des Anästhetikums an Mediumkolloide (Adsorption) z. B. Kokain an Serumkolloide kleiner ist als die pharmakologische Affinität (Storm van Leeuven und Eerland) (19) und möglicherweise durch chemische Reaktion (Alkaleszenz) das Alkaloidsalz in die sehr schwer lösliche freie Base übergeführt wird (Gros). — Dann kann die berührende Schicht der Mediumkolloide entgegengesetzte elektrische Ladung besitzen wie die Membrankolloide, wodurch eine Haftung des im kolloiden Medium befindlichen Anästhetikums über das pharmakologisch-affine Substrat (sensible freie Nervenendigung) ermöglicht wird. — Vielleicht lassen spätere Untersuchungen einzelne der Befunde auf dieser Basis erklären.

Jedenfalls liefern die Kombinationsuntersuchungen zwischen einem nichtreizenden, sondern örtlich elektiv lähmenden Gifte und den verschiedenen Systemen von Muzilaginosa einen Beitrag zur Theorie der Beeinflussungen von pharmakologischen Agentien durch Schleimstoffe und tierische Kolloide. —

Während die Literatur besonders die Milderung der Reizwirkung als Symptom der Entzündung betont, müsste bei Giften mit elektiver Lähmungsfähigkeit zu oberflächlich liegenden stark affinen Zellelementen eine prinzipiell gleiche Wirkung eintreten, d. h. der pharmakologische Wirkungsgrad kleiner sein. — Dabei führt man den Effekt auf Hemmungsverstärkung des Übertrittes durch die Membran an den spezifischen intrazellulären Angriffspunkt (Nervenende des Reflexbogens [Reizperzeption]) und mechanischen Schutz vor erregenden Momenten, im zweiten Falle auf die Vergiftung der gleichen Zellen zurück.

Die Diagnose der pharmakologischen Lähmung kann beim Tier lediglich auf dem Ausbleiben von Reflexen gestellt werden, welche von diesen Zellen ausgehen (z. B. Kornea, Trigeminus), da diese auf Schmerzempfindung beruhen. So ist die Abnahme der Reflextätigkeit bei Reizung ein Indikator über die Progression der Sensibilitätsherabsetzung, d. h. der Hypofunktion dieser peripheren Zellen. Denkt man sich diese affine Zellschicht z. B. die freien Nervenendigungen im Kornealepithel normal von der Oberfläche um die Distanz D entfernt und durch den zur Funktionsprüfung auf noch vorhandene Erregbarkeit notwendigen Schmerzreiz R (durch die taktile Minimalgrösse A gr provoziert), beeinflusst, so dass Reflex eintritt, so muss bei der Überschichtung der Oberfläche um die Dicke $\triangle$ d haftende hochvisköse Kolloidschicht der Reiz R in einer kleinen Grösse zu der Nervenzelle gelangen, weil er durch den Weg: Grenzfläche $\longrightarrow$Nervenende mechanisch geschwächt wird (mechanischer Widerstand), so dass in diesem Falle auch der Reflex ausbleiben kann. Für eine solche mechanische Schutzwirkung durch sehr hochvisköse kolloide Systeme aus Muzilaginosa hat Graf (7) an der Kornea verschiedene Anhaltspunkte gefunden. In bezug auf die elektive pharmakologische Beeinflussung für gleiche Mengen Novokain und Kokain der freien Nervenenden der Kornea (Anästhesie) hat Graf eine Verstärkung der Wirkung gefunden, wenn die beiden Substanzen in tierisch-kolloidem Medium, anstatt in Ringer instilliert wurden, während durch isovisköse pflanzliche Kolloidsysteme die Wirkung durchgehend herabgesetzt war. Diese spezifische Wirkung wurde zurückgeführt auf den Dispersitätsgrad der Kolloide des anästhetikumhaltigen Mediums, dessen verstärkte Haftfähigkeit auf der Kornea, mit welchen durch längere Präsenzzeit des Giftes über seinem Angriffspunkt ein Eindringen in grösserer Menge begünstigt wird. Auch andere Faktoren, z. B. Adsorption an Kolloide,

spezifische physikalische, oder physikalisch-chemische Affinität der Kolloide zur Epithelmembran der Kornea, wurden in den Bereich der Möglichkeit der Ursache der beschriebenen Modifikation der Anästhesie miteinbezogen, auf die wir später zurückkommen.

Diese Tatsache schien uns einer weiteren Untersuchung wert, welche weiteres Material sowohl in bezug auf Muzilaginosa als auch Anästhetika beibringen sollte. Vielleicht liesse sich dann daraus ein allgemeines Gesetz ableiten. — Gleichzeitig sollte die bereits von Graf begonnene Untersuchung des Novokains und Kokains nachgeprüft und für andere Fragestellungen vorbereitet werden.

Als drittes Lokalanästhetikum verwendeten wir unter denselben Kautelen das Tutokain, dessen pharmazeutisch-chemische Eigenschaften aus den vielen Publikationen genügend bekannt sind. Es erfüllt die Bedingungen, welche die chirurgische Praxis an ein Lokalanästhetikum stellt. Aus den Publikationen über Tutokain kommen naturgemäss nur diejenigen hier in Betracht, welche sich mit dessen Wirkung als Oberflächenanästhetikum (Fromherz, 5), (Sollmann, 20) befassen.

Schulemann (21) z. B. hat am Kaninchen- und Menschenauge nach 1 Minute langer Einwirkungszeit wässriger Lösungen eine von Reizerscheinungen freie, 11 Minuten andauernde Anästhesie gefunden für Tutokain bei $^1/_8$, für Novokain bei 2, für Kokain bei $^1/_{20}$%.

Tutokain ist beim Menschen selbst in 5%iger Lösung anscheinend reizlos (Krebs, 12), (Hanke, 10). Für operative Zwecke genügen 1—5%ige wässerige Lösungen vollkommen (Freese, 6). Nach Hanke rufen 1—2 Tropfen 2%iger Tutokainlösungen, intermittierend instilliert, die operationsnötige Anästhesie hervor. Genauere quantitative Untersuchungen über die korneale Tutokainanästhesie (Kaninchen, Mensch) verdanken wir Studemann (22). Auf Grund der von Frey'schen Reizhaarmethodik (4), welche zur Prüfung der lokalanästhetischen Tiefenwirkung schon von Schlüter (27), Graf (7, 8) benutzt wurde, ergab sich nach seinen Untersuchungen für Tutokain die annähernde Gleichwertigkeit mit Kokain.

Von den wenigen veterinärmedizinischen Arbeiten über Tutokain (Schaaf (24), Stenker (25), Steinberg (26), Köhler (23); Slawinski (23), haben besonders Slawinski, Steinberg und Steenker die Frage nach der Oberflächenwirkung des Tutokains studiert.

Eine korneale Anästhesie beim Pferde und der Katze war durch Tutokain von 2,5 bis 7,5% erkenntlich. Die Tiefenprogression der Lähmung, der genaue Anfang der Wirkung, somit die Latenzzeit überhaupt kann durch die von ihnen angewendete Methode jedoch nicht ermittelt werden. Immerhin ist die Wirkung nach Slawinski eine augenscheinliche, in Dauer proportional der Konzentration. Die Kontaktzeit des Anästhetikums wurde durch Adrenalin-Konstriktion der Gefässe künstlich gesteigert, so dass eine sehr wichtige prinzipielle Veränderung des Versuches vorlag, welche die Wirkung des Tutokains allein verschleierte. Auch ist beim stehenden Tiere stets und besonders durch den Lidschlag mit dem raschen Abfluss der instillierten wässerigen Lösung nach aussen und durch den Tränenkanal zu rechnen, so dass effektiv nicht die instillierte Menge, sondern viel weniger in Wirkung treten kann, besonders bei sehr langsam eindringenden Stoffen; auch sind für vergleichende Versuche die Proportionen der Resorptionsfläche an Kornea und Konjunktiva der einzelnen Tiere für die Dosierung des Instillates notwendig (8). Am liegenden Tiere, d. h. bei annähernder horizontaler Lage der Kornealwölbung würde die Wirkung einer bestimmten Menge Instillates entsprechend grösser sein müssen.

In Analogie zum Novokain bewirkt nach Steinberg das Kaliumsulfat auch Potenzierung der Oberflächenanästhesie des Tutokains.

II. Experimenteller Teil.

Um die Erregbarkeit sensibler Nervenenden in jeder Stufe der Lähmung als reziprokes Mass der Anästhesie an der Kornea zu prüfen, muss eine Methode gewählt werden, welche die Reizstärke zahlenmässig ausdrücken lässt. Diese muss auf eine Einheit Kornealfläche, welche die Enden einer bestimmten Zahl sensibler Nervenfasern umfasst, bezogen werden. Solche Methoden sind schon lange angegeben. Vaschide (Zit. nach v. Frey l. c.) benützte feine Nadeln vom bekannten Gewicht, Blox (Zit. nach v. Frey l. c.) einen Apparat mit einem an leichten, beweglichen Fallhebel, verbundenen Pferdehaar; die Stosskraft des Hebels war messbar. Die Sensibilität wurde von v. Frey (4) durch Reizhaare untersucht, deren Biegungsfestigkeit für jedes Haar konstant war. Beim Aufsetzen des Haares auf die Kornea, bis Durchbiegung eintritt, wird ein genau bestimmbarer Druck appliziert, der, wenn er auf Schmerzpunkte (Nagel) (17) trifft, durch den Schmerzgrad, den Reflex mit proportionaler Geschwindigkeit auslöst. Ein solcher Reizhaarsatz ermöglicht bei möglichst hoher Biegungsfestigkeit der einzelnen Haare auch eine Reizung tieferliegenden Nerven. — Da man aber auch annehmen

muss, dass die ausgelösten Empfindungen von der Deformation abhängen, welche die in der Haut liegenden Nerven bezw. deren Endigungen erfahren, so wird die Wirkung des Reizes nicht allein von dem Widerstande des Haares, sondern auch von der getroffenen Fläche abhängig. Durch Variationen der beiden Faktoren Kraft und Fläche können Haare von verschiedenem Reizwert hergestellt werden.

Andere Autoren wie Nagel (17) verwendeten nur die Kraft des Haares, d. h. den Widerstand, den das Haar beim Aufsetzen auf eine Fläche und beim Durchbiegen leistet, und der auf einer Wage gemessen werden kann, und nehmen dieses als allein massgebend für den Reizwert an.

Die Brauchbarkeit dieser von Frey'schen Methode zur Provokation abgestufter Schmerzempfindungeb, bestätigte bereits Schlüter (17), Graf (7), Studemann (22), in pharmakologischer und Krückmann (14) und El. Schröder (28) in klinischer Hinsicht. Während sie beim Menschen zu direkt vergleichbaren Resultaten führt, darf sie bei den Tieren nur zu einer kritischeren Beurteilung verschieden starker Reflexe und Abwehrbewegungen anregen. Will man hier etwelche Unterschiede feststellen, so muss in diesem Falle der Abstand der einzelnen Reizquantitäten ein grosser sein (Graf).

Andere angewandte Methoden zu Sensibilitätsprüfungen an der Kornea, wie diejenige von Slawinski, Köhler, Steinberg, Morgenroth und Ginsberg, Sollmann: kräftige Berührung der Kornea mit einer Sonde an verschiedenen Stellen zwecks Feststellung der noch vorhandenen Empfindlichkeit sind deswegen ungenau, weil die Stosskraft, mit der die Kornea gedrückt wird, nicht messbar ist. Zudem wird eine grössere Fläche der Hornhaut betroffen, wo vielleicht auch von Druckpunkten aus der Reflex noch ausgelöst werden kann, während die eigentlichen schmerzperzipierenden Nerven schon gelähmt sind. Dies scheint uns für Tiere besonders wichtig, denen der subjektive Ausdruck zur Unterscheidung beider Sensationen fehlt.

Methodik.

Die vier an einem Stabe befestigten von Frey'schen Reizhaare, die zur Sensibilitätsprüfung in unsern Versuchen dienten, zeigten auf der Analysenwage folgende Werte:

R/1 = 0,19 g R/2 = 0,62 g R/3 = 2,9 g R/4 = 6,3 g

Die Reizhaare wurden immer senkrecht zur Hornhaut des Kaninchenauges aufgesetzt, ein so starker Druck ausgeübt, dass eben Durchbiegen erfolgte, und dann das Haar sofort abgehoben. Eigentliche Schmerzempfindungen erzeugen sicher die beiden letzten Grössen, welche sogar auf der menschlichen Haut schon deutliches Schmerzgefühl erwecken. Wir haben daher erst den Reflexausfall auf diese beiden Reizwerte als eigentliche Anästhesie gedeutet. Ein Abgleiten

des Haares und damit in ihrer Stärke nicht kontrollierbaren Reize wurden streng vermieden. Es sind somit nach Möglichkeit alle störenden, weil nicht messbaren Faktoren ausgeschaltet worden. Auf die Intensität der reflektorischen Lidbewegung wurde aus den eingangs erwähnten Gründen nicht geachtet, sondern jede Lidbewegung als Zeichen empfundenen Schmerzes gedeutet. Vor jedem Versuch wurde zunächst die Empfindlichkeit der zu vergleichenden Hornhäute mit dem Reizhaar 1 geprüft. Dann wurde erst aus einer Pipette 0,1 ccm von der zu untersuchenden Lösung instilliert, das untere Lid einmal schwach über die Hornhaut geschoben, so dass die erfüllende Flüssigkeit die Hornhautfläche vollständig bedeckte und sofort die Prüfung der Sensibilität eingesetzt. Die Reizhaare wurden nach der Stärke mit bestimmtem Zwischenraum nacheinander, von R/1 beginnend, auf die Kornea sorgfältig aufgesetzt. Bei vorsichtigem Arbeiten konnte man Korneadefekte vermeiden, obschon eine Mattigkeit, herrührend von oberflächlichen, zeitweise rasch sich regenerierenden Desquamationen, in fast allen Fällen vorhanden war. Die Tiere erhielten auch stets eine Ruhepause. — Beim Ausfall der Reaktion auf den stärksten Reiz wurde nur jede halbe Minute mit dem gleichen Grade geprüft, so lange, bis die reflektorischen Lidbewegungen wieder auftraten, dann folgten Reizhaare von fallenden Stärken, und es wurde so lange das Abklingen der Anästhesie beobachtet, bis die Kornea diejenige Empfindlichkeit erreichte, die sie vor der Einträufelung besass. Es wurde so in Analogie zu Graf die Zeit bestimmt bis zum Eintritt der Anästhesie, als Mass der Resorptionsgeschwindigkeit = Latenzzeit L, und die Dauer der Anästhesie als Mass der Schnelligkeit des Abtransportes = D.

Die muzilaginösen Medien werden auf Viskosität von Rinderserum eingestellt, um mittels dieser Grösse einen einigermassen bestimmten Maßstab für die Steigerung des Kolloidgehaltes der vergleichend untersuchten Substanzen zu erreichen. Die Viskosität des verwendeten Rinderserums zeigte am Hess'schen Apparat bei 18 Grad C den Wert von 2,3. —

Die pflanzlichen, pulverisierten Drogen bezw. die Ausgangsstoffe wurden mit Ringer digeriert, filtriert oder zentrifugiert und die Schleime durch Verdünnen mit Ringer auf die gewünschte Viskosität 2,3 bezw. 4,6 eingestellt. In diesen Medien wurde das Anästhetikum aufgelöst. Eine Erhöhung der Viskosität der Sera konnte nicht vorgenommen werden, weil bei der Einengung sich auch der Salzgehalt dieser vergrössert hatte.

Als Ausgangskonzentration für das Tutokain wurde 0,5% in Ringer gewählt, welche entsprechend mit Ringer oder Muzilaginosum verdünnt wurde, bis geeignete Viskosität und Konzentration vorhanden war.

Die untersuchten Muzilaginosa zerfallen in zwei Gruppen:

I. Pflanzliche: Traganth, Amylum Tritici, Amylum Oryzae, Radix Althaeae, Gummi arabicum, Folia Malvae, Semen Lini und Carrageen.

II. Tierische: frisches Serum von Pferd, Hund und Kaninchen (das zweite auch durch Äther entfettet), Hühnereiweiss und Gelatina alba, DAB. 5.

Für jede Konzentration des Anästhetikums bei Dosierungseinheit von 0,1 ccm der Lösung wurden fünf Versuche an fünf Kaninchen ausgeführt und der Mittelwert in den folgenden Tabellen angegeben. Im Interesse der Vergleichsmöglichkeit dienen diese fünf Tiere zu allen Versuchen.

Nachstehend wird ein Versuchsprotokoll in extenso und die daraus konstruierte Tabelle geschildert.

Tutocain. hydrochl. 0,5 in Carrageenlösung serumviskös.
Instillation 0,1 ccm — Rechtes Auge.

Versuchskaninchen No. 5	R/1	R/2	R/3	R/4
Zeit 20	+ L=40	+	+	+
40	—	+ L=60	+ L=80	+
1—	—	—	+	+ L=120
20	—	—	—	+
40	—	—	—	+
2—	—	—	—	—
30	—	—	—	—
3—	—	—	—	—
30	—	—	—	—
4—	—	—	—	— D=3,5
30	—	—	— D=6,6	—
5—	—	—	—	—
30	—	—	—	—
6—	—	—	—	+
30	—	— D=12,5	—	+
7—	—	—	—	+
30	— D=14,8	—	+	+
8—	—	—	+	+
30	—	—	+	+
9—	—	—	+	+
30	—	—	+	+
10—	—	—	+	+
30	—	—	+	+
11—	—	—	+	+
30	—	—	+	+
12—	—	—	+	+
30	—	—	+	+
13—	—	—	+	+

Versuchs-kaninchen No. 5	R/1	R/2	R/3	R/4
30	—	+	+	+
14—	—	+	+	+
30	—	+	+	+
15—	—	+	+	+
30	+	+	+	+
16—	+	+	+	+
30	+	+	+	+
17—	+	+	+	+

L=Latenzzeit (Sek.) D=Dauer der Anästhesie (Min.)

In das andere Auge wurde 0,1 ccm Tutokain 0,5%ig in Ringerlösung instilliert und auf diesem in gleicher Weise die Dauer der Anästhesie geprüft.

Vom geschilderten Protokoll wird folgende Tabelle formuliert:

R/1		R/2		R/3		R/4	
L.	D.	L.	D.	L.	D.	L.	D.
40″	14,8	60″	12,5	80″	6,6	120″	3,5

Die aus fünf Parallelversuchen erhaltenen Mittelwerte, welche somit von den gleichen Tieren stammen, sind in den folgenden Tabellen für die Konzentration und die Medien zusammengestellt.

Aus den Tabellen folgt die bereits von Graf für Novokain und Kokain gefundene Tatsache, dass die korneale Anästhesie auch durch Tutokain aus tierisch-kolloidhaltigem Medium gegenüber Ringer eine wesentliche Verstärkung erfährt, während sie aus pflanzlichem durchweg abschwächend beeinflusst wird. Dieser Einfluss erstreckt sich sowohl auf die Latenzzeit als auch auf die Wirkungsdauer bzw. die Tiefe der Wirkung der Anästhesie, und zwar scheint das arteigene, genuine Serum sowohl den Eintritt als auch die Dauer der Wirkung am meisten zu befördern. Von der chemischen Natur der Kolloide der Austrittsmedien für das Anästhetikum in die Kornea scheinen nur die Lipoide entscheidende Bedeutung zu haben.

Auffallend ist die Stellung von Carrageen und Traganth, welche ähnlichen Einfluss auf die Wirkung des Tutokains ausüben, wie die Gelatine. Carrageen ist das einzige pflanzliche Muzilaginosum der Reihe, welches offenbar durch spezifische Beziehungen seiner Kolloide zur Membran der Kornea charakterisiert ist; andererseits ist es wohl möglich, dass seine Kolloide im Gegensatz zu denjenigen der übrigen pflanzlichen Derivate das Anästhetikum vielleicht gar nicht oder nur schlecht adsorbieren. Dadurch würde sich die pharmakologische Affinität

Übersichtstabelle über die Latenzzeit L. und die Wirkungsdauer D. des Tutokains für verschiedene Reizstärken durch Kolloide

0,5 %

System	V.	R/1 L.	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
				Tierische Kolloide						
Ringer (R)	—	46″	11,6	79″	9,7	120″	3	—	—	3 Versuche für R/3 —
Gelatina animalis	2,3	36″	17,6	54″	13,9	100″	8,2	122″	7,0	1 Versuch bei R/4 —
Hühnereiweiß	2,3	20″	24,1	28″	22,6	36″	15,2	56″	11,6	
do., Ringer	4,6	20″	22,2	20″	18,4	44″	12,9	52″	8,9	
Kaninchenserum	1,5	10″	18,2	16″	15,6	29″	13,8	28″	11,5	
Pferdeserum	1,6	20″	22,8	20″	19,4	28″	16,3	36″	13,5	
Hundeserum	2,1	24″	19,8	28″	15,5	48″	12,5	60″	9,9	
do., mit Äther behandelt	1,9	20″	22,0	20″	19,3	28″	16,2	36″	13,2	
				Pflanzliche Kolloide						
Traganth-R.	2,3	60″	17,4	134″	13,7	198″	9,4	285″	5,8	1 Versuch für R/4 —
do.	4,6	40″	12,3	130″	8,3	240″	6,7	—	—	3 Versuche für R/3 —
Amyl. Trit. plv.-R.	2,3	40″	12,6	188″	5,7	—	—	—	—	
do.	4,6	56″	12,9	118″	7,8	—	—	—	—	
Amyl. Oryz. plv.-R.	2,3	52″	11,3	135″	5,0	—	—	—	—	1 Versuch für R/2 —
do.	4,6	52″	17,2	96″	11,9	132″	5,0	—	—	1 Versuch für R/3 —
Radix Alt. plv. R.	2,3	80″	12,9	156″	7,5	—	—	—	—	
do.	4,6	68″	14,2	102″	10,3	150″	6,6	—	—	1 Versuch für R/3 —
Gummi arab. -R.	2,3	70″	7,9	120″	2,5	—	—	—	—	2 Versuche für R/2 —
do.	4,6	124″	6,7	150″	3,0	—	—	—	—	4 Versuche für R/2 —
Folia Malv. plv.-R.	2,3	76″	9,8	112″	6,1	180″	3,0	—	—	3 Versuche für R/3 —
Semen Lini plv.-R.	2,3	216″	6,9	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	180″	2,0	—	—	—	—	—	—	
Carageen-R.	2,3	44″	15,5	84″	10,7	136″	5,5	165″	3,4	1 Versuch für R/4 —
do.	4,6	48″	21,7	80″	18,2	128″	13,7	174″	9,7	

0,25 %

System	V.	R/1 L	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
				Tierische Kolloide						
Ringer	—	56″	7,9	90″	5,4	120″	2,5	—	—	3 Versuche für R/3 —
Gelatina animalis	2,3	32″	9,9	56″	7,5	90″	4,1	100″	4,0	Versuche für R/3 — 4 Versuche für R/4 —
Hühnereiweiß	2,3	20″	15,5	36″	12,5	56″	9,1	84″	6,4	
do.	4,6	28″	12,3	44″	9,6	68″	7,5	108″	4,4	
Kaninchenserum	1,5	19″	14,2	20″	12,0	24″	9,5	40″	6,4	
Pferdeserum	1,6	20″	14,6	24″	12,4	36″	10,0	44″	7,6	
Hundeserum	2,1	20″	14,5	32″	12,2	48″	9,4	70″	6,7	
Hundeserum, m. Äther behandelt	1,9	20″	14,5	28″	12,0	44″	8,1	60″	6,0	
				Pflanzliche Kolloide						
Ringer (R)	—	56″	7,9	90″	5,4	220″	2,5	—	—	3 Versuche für R/3 —
Traganth-R.	2,3	62″	8,0	136″	5,0	150″	2,5	—	—	3 Versuche für R/3 —
do.	4,6	64″	6,3	142″	2,3	—	—	—	—	1 Versuch für R/2 —
Amyl. Trit. -R.	2,3	120″	2,0	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	150″	3,7	—	—	—	—	—	—	
Amyl. Oryz. -R.	2,3	64″	3,6	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	60″	6,3	80″	1,2	—	—	—	—	4 Versuche für R/2 —
Radix Alt. plv.-R.	2,3	80″	3,0	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	80″	6,1	132″	2,5	—	—	—	—	1 Versuch für R/2 —
Gummi arab. -R.	2,3	88″	2,7	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	120″	1,7	—	—	—	—	—	—	
Folia Malv. plv.-R.	2,3	84″	3,2	—	—	—	—	—	—	
Semen Lini plv.-R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
Carageen	2,3	80″	7,1	108″	3,5	—	—	—	—	
plv.-R.	4,6	52″	7,3	80″	4,8	—	—	—	—	

0,1 %

System	V.	R/1 L.	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
				Tierische Kolloide						
Ringer	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gelatina animalis	2,3	20″	2,0	—	—	—	—	—	—	3 Versuche für R/1 —
Hühnereiweiß	2,3	36″	3,9	48″	2,5	100″	2,3	—	—	4 Versuche für R/3 —
do.	4,6	36″	4,9	44″	3,0	—	—	—	—	
Kaninchenserum	1,5	20″	7,1	24″	4,9	44″	3,2	—	—	
Pferdeserum	1,6	24″	7,1	28″	5,0	36″	3,4	40″	1,7	3 Versuche für R/4 —
Hundeserum m. Äth. beh.	1,9	28″	6,8	48″	4,7	60″	2,8	—	—	
				Pflanzliche Kolloide						
Ringer (R)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Traganth -Ringer	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
AmylTrit.-R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
Amyl. Oryz. -R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
Radix Alt.-R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
FoliaMalv.-R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
Semen Lini R.	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
Carrageen -R.	2,3	88	2,5	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	70″	2,8	—	—	—	—	—	—	
Gummi arab. R	2,3	—″	—	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	

0,05 %

System	V.	R/1 L.	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
				Tierische Kolloide						
Ringer	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gelatine animalis	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	
Hühnereiweiß	2,3	40″	1,2	—	—	—	—	—	—	
do.	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	
Kaninchenserum	1,5	20″	4,2	30″	1,2	—	—	—	—	3 Versuche für R/2 —
Pferdeserum	1,6	32″	3,4	35″	1,5	—	—	—	—	1 Versuch für R/2 —
Hundeserum	2,1	60″	3,1	—	—	—	—	—	—	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	28″	4,0	—	—	—	—	—	—	

Vergleichende Übersichtstabelle über die Latenzzeit L. und die Wirkungsdauer D. des Kokains und Novokains für verschiedene Reizstärken durch tierische Kolloide

a) Kokain

System	V.	R/1 L.	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
0,5 %										
Ringer	—	18″	17,0	20″	14,5	32″	13,0	40″	11,1	
Kaninchenserum	1,5	10″	31,0	14″	29,0	16″	27,0	20″	25,6	
Pferdeserum	1,6	10″	26,8	12″	24,1	16″	21,5	20″	18,2	
Hundeserum	2,1	10″	24,2	18″	20,5	20″	17,5	24″	16,6	
Hundeserum m. Äth. beh.	1,9	10″	21,3	14″	19,8	20″	18,0	10″	16,0	
0,25 %										
Ringer	—	24″	7,8	36″	6,0	40″	4,2	60″	2,6	
Kaninchenserum	1,5	10″	19,3	20″	16,0	20″	15,6	20″	13,8	
Pferdeserum	1,6	16″	19,8	20″	18,2	22″	16,9	24″	14,6	
Hundeserum	2,1	10″	18,4	22″	16,4	22″	15,2	32″	12,5	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	10″	21,3	14″	19,8	20″	18,0	30″	15,9	
0,1 %										
Ringer	—	36″	4,1	60″	1,4	—	—	—	—	2 Versuche für R/2 —
Kaninchenserum	1,5	18″	12,2	20″	8,6	24″	6,6	32″	2,7	
Pferdeserum	1,6	16″	10,2	20″	7,7	24″	5,3	38″	2,1	
Hundeserum	2,1	12″	10,9	14″	8,2	24″	6,2	32″	3,7	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	12″	12,7	16″	10,2	20″	7,8	32″	4,7	
0,05 %										
Ringer	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Kaninchenserum	1,5	20″	5,9	28″	2,6	—	—	—	—	
Pferdeserum	1,6	18″	9,8	40″	1,9	—	—	—	—	
Hundeserum	2,1	20″	5,5	30″	2,7	—	—	—	—	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	20″	6,5	24″	3,7	32″	1,6	—	—	2 Versuche für R/3 —

System	V.	R/1 L.	R/1 D.	R/2 L.	R/2 D.	R/3 L.	R/3 D.	R/4 L.	R/4 D.	Bemerkungen
				0,025 %						
Kaninchen-serum	1,5	25″	2,3	—	—	—	—	—	—	1 Versuch für R/1 —
Pferdeserum	1,6	35″	1,8	—	—	—	—	—	—	1 Versuch für R/1 —
Hundeserum	2,1	30″	2,0	—	—	—	—	—	—	1 Versuch für R/1 —
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	25″	2,9	—	—	—	—	—	—	
				b) Novokain						
				0,5 %						
Ringer	—	54″	4,9	58″	3,3	70″	1,8	—	—	
Kaninchen-serum	1,5	14″	13,1	16″	10,6	24″	8,7	40″	6,6	
Pferdeserum	1,6	20″	11,9	24″	10,6	36″	8,3	36″	6,6	
Hundeserum	2,1	20″	12,1	20″	10,0	32″	7,9	40″	6,4	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	14″	15,3	20″	12,5	30″	10,4	38″	7,9	
				0,25 %						
Ringer	—	60″	2,0	—	—	—	—	—	—	
Kaninchen-serum	1,5	24″	8,5	24″	6,5	32″	5,0	40″	2,6	
Pferdeserum	1,6	20″	6,7	24″	5,4	44″	3,8	45″	2,0	
Hundeserum	2,1	32″	6,6	48″	4,3	60″	2,8	—	—	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	14″	9,3	20″	7,5	36″	5,2	56″	2,6	
				0,1 %						
Ringer	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Kaninchen-serum	1,5	20″	4,5	40″	1,4	—	—	—	—	
Pferdeserum	1,6	28″	5,5	44″	1,3	—	—	—	—	
Hundeserum	2,1	20″	4,4	40″	1,4	—	—	—	—	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	18″	5,3	32″	2,3	—	—	—	—	
				0,05 %						
Ringer	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Kaninchen-serum	1,5	30″	1,2	—	—	—	—	—	—	
Pferdeserum	1,6	35″	2,0	—	—	—	—	—	—	
Hundeserum	2,1	30″	1,4	—	—	—	—	—	—	
Hundeserum, m. Äth. beh.	1,9	32″	1,6	—	—	—	—	—	—	

in vollem Umfange im System Carrageenkolloide: Ringer: Anästhetikum geltend machen. — In dritter Linie ist auch an die Möglichkeit grossen Haftdruckes auf die Kornea zu denken, womit das ganze Medium besser auf der Hornhaut festgehalten wird. Auch kommt der Benetzbarkeit der Korneaoberfläche für das anästhetikumführende kolloide Medium sicher eine grosse Bedeutung zu.

Den hemmenden Einfluss der pflanzlichen Muzilaginosa auf den Eintritt der Anästhesie kann man auch auf die Adsorptionskraft der kolloiden Bestandteile der Schleime auf das kristalloid gelöste Anästhetikum zurückführen, wodurch dessen diffusible Konzentration herabgesetzt wird. Immerhin wäre die Fixation an die Kolloidoberfläche geringer, als die biologische Resorptionstendenz des Kornealepithels. Die Schmiedebergsche Erklärung über die Resorptionshemmung dürfte mit herangezogen werden müssen.

Die Verlängerung der Dauer der Anästhesie, welche nach Braun auf der geringen Resorptionsgeschwindigkeit vom Applikationsorte aus in die Zirkulation (Abtransport), auf der herabgesetzten Zirkulationsmöglichkeit im Gewebe und auf der besseren Entfaltungsmöglichkeit beruht, trifft für die untersuchten Medien kaum zu, sondern vielmehr für die Blutzirkulation. Eine dementsprechende Wirkung der einzelnen Schleime ohne Tutokain haben wir nicht feststellen können. Somit müssen die Ursachen wohl in der Natur der Systeme liegen, über die wir nichts Bestimmtes aussagen können.

Die tierischen kolloiden Systeme wirken auch beim Tutokain verstärkend, und zwar sowohl auf die Latenzzeit verkürzend (rascherer Eintritt) als auch auf die Wirkungsdauer verlängernd. Dieser in letzter Hinsicht massgebende Effekt ist besonders bei sehr geringen Konzentrationen nachweisbar, so dass sich nach den Ziffern des Effektes für die Mengen ein fördernder Einfluss um zirka das Vierfache im Vergleiche zur Ringerlösung ergibt. In der Reihe der tierischen Systeme wirkt die isovisköse Gelatine am schwächsten, jedoch immerhin noch stärker, als das stärkstfördernde pflanzliche Carrageen.

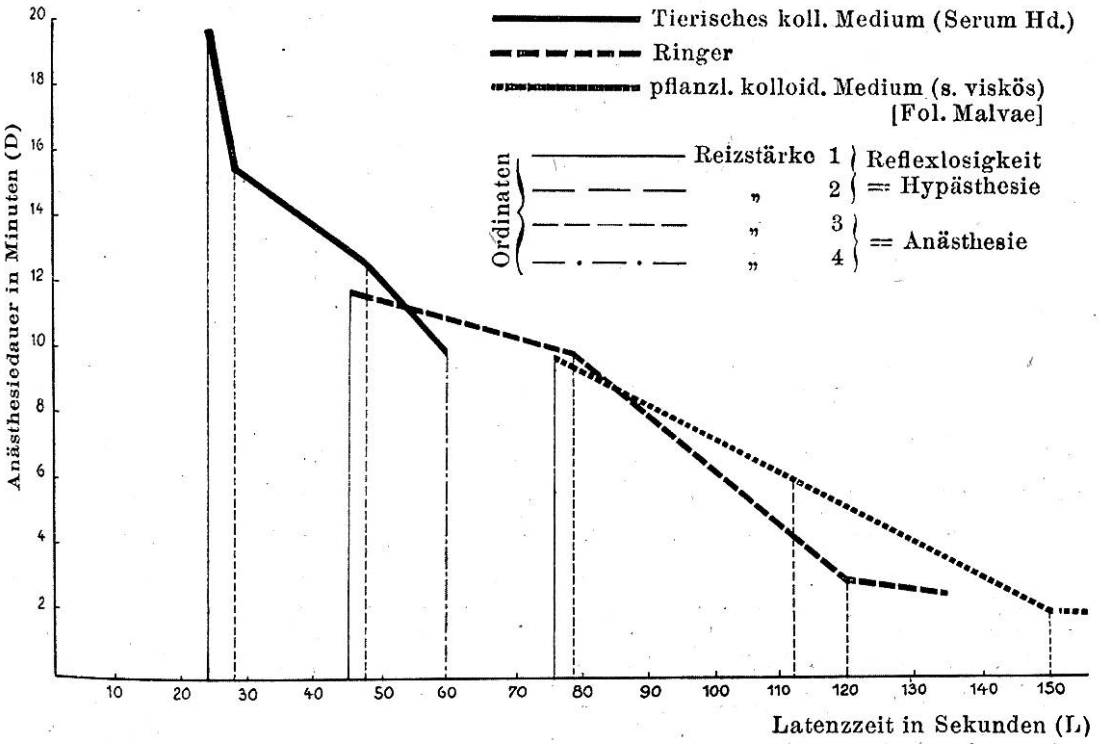
Der bereits von Graf für Rinderserum und Novokain bzw. Kokain gefundene Einfluss gilt auch für Pferde-, Hunde- und besonders für das arteigene Serum. Auch beim Hundeserum ist wie beim Rinderserum durch Elimination der Lipoide mit Äther ein stärkerer Effekt zu konstatieren in Bezug auf diese beiden Alkaloide. Dabei ist natürlich die Kälteanästhesie ausgeschlossen.

Die doppelte Viskosität des pflanzlichen kolloiden Systems bewirkt auch bei Tutokain eine Erhöhung der Wirkung der Anästhesie gegenüber der einfachen Viskosität. Doch dürfte auch dieser Effekt auf den mechanischen Schutz vor der Reizwirkung des Tangens, worauf bereits Graf (7) hingewiesen hat, zurückgeführt werden.

Zur besseren Veranschaulichung der vorstehend geschilderten Verhältnisse wurden unter Verwendung für die einzelnen Konzentrationen gefundenen Werte folgende graphische Tafeln dargestellt.

Tafel I.

Einfluss tierischer und pflanzlicher Kolloide auf die korneale Anästhesie von 0,0005 gr Tutokain (Latenzzeit und Wirkungsdauer).



Auf Tafel I sind die Wirkungen einer 0,5% igen Tutokainlösung in

1. tierischem Kolloid (Hundeserum)
2. pflanzlichem Kolloid (Folia Malvae)
3. Ringerlösung

mit Eintrittszeit der Anästhesie = L. in Sekunden auf der X-Achse, und Dauer der Anästhesie = D. in Minuten auf der Y-Achse angegeben.

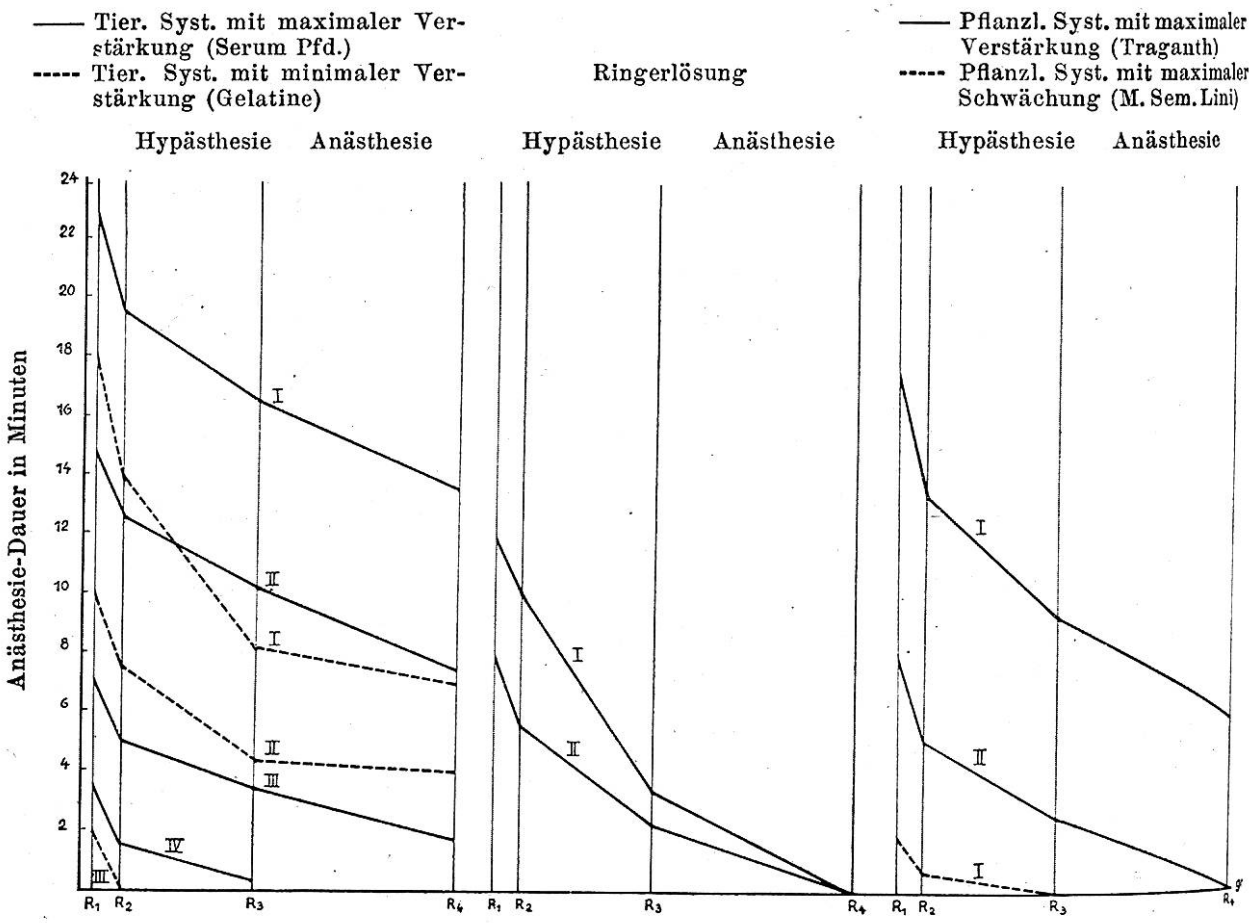
Es ergibt sich darauf deutlich

1. die Begünstigung der Eintrittsgeschwindigkeit, Dauer und Tiefe der Anästhesie durch die tierischen Kolloide;
2. den hemmenden Einfluss auf den Eintritt sowie auf die Dauer der Anästhesie durch die pflanzlichen Kolloide im Vergleiche zu Ringer.

Tafel 2.

Optimal fördernder und hemmender Einfluss serumvisk. Kolloidsysteme beider Gruppen auf die korneale Anästhesie im Vergleich zu Ringer als Dispergens.

Tutokainchlorhydrat



Konzentration des Tutokains: I: 0,5; II: 0,25; III: 0,1; IV: 0,05 %.

Auf Tafel 2 ist die Wirkung des Tutokains in allen untersuchten Konzentrationen 1. für die maximal (Pferdeserum) und minimal (Gelatina animalis) verstärkenden tierischen Muzilaginosa (II), 2. für die maximal verstärkenden (Traganth) und maximal schwächenden pflanzlichen Muzilaginosa (IV) (Semen Lini) im Vergleiche zur Ringerlösung (II) aufgetragen.

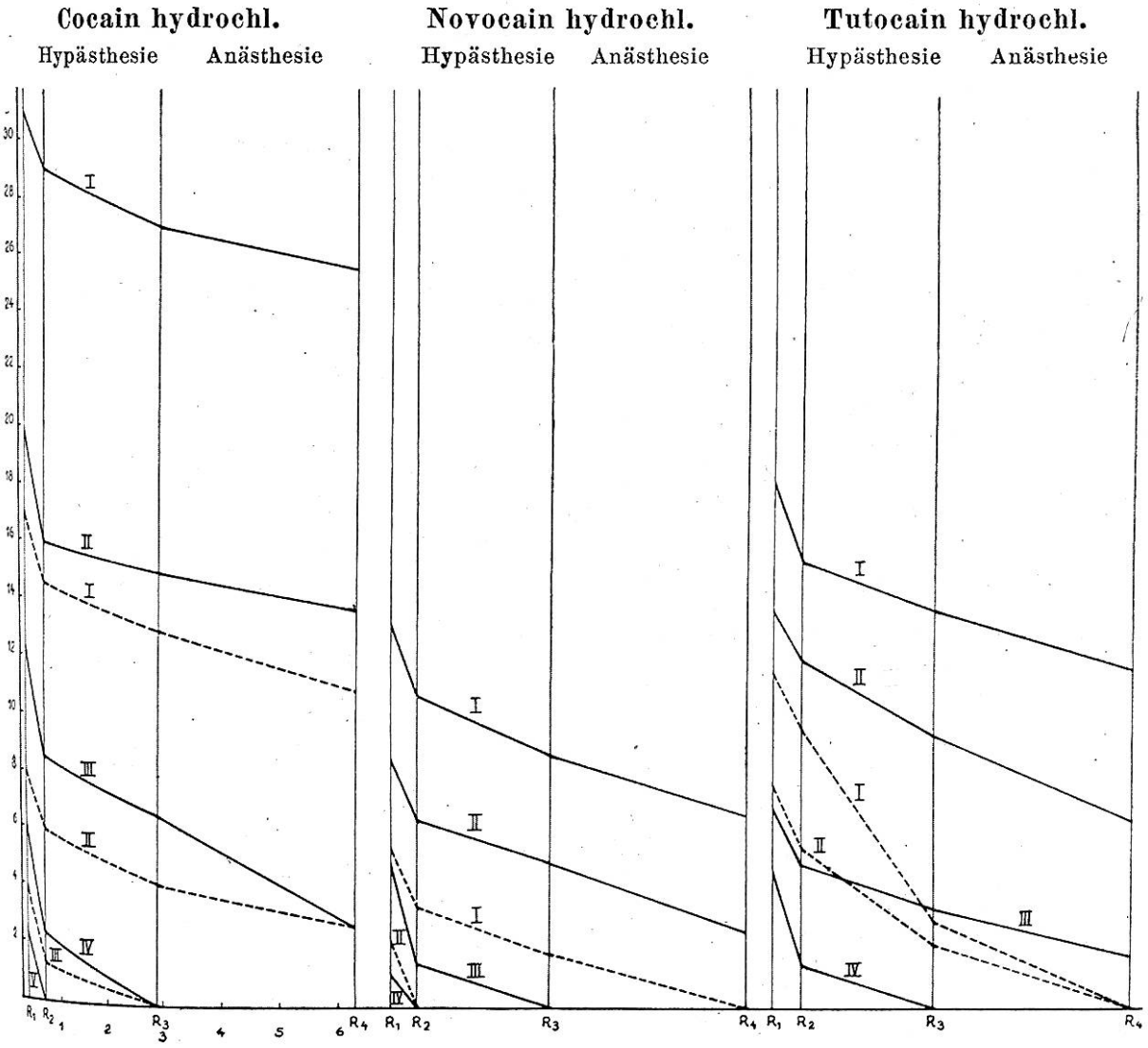
In Tafel 3 sind zum graphischen Vergleiche die gefundenen Werte für Kokain, Novokain, Tutokain in allen untersuchten Konzentrationen im tierischen Kolloid (Kaninchenserum) den gefundenen Werten in Ringerlösung gegenübergestellt.

Zusammenfassung.

1. Die von H. Graf bei der kornealen Novokain- und Kokainanästhesie gefundene Verstärkung durch serumvisköse tierische, und Abschwächung durch serumvisköse pflanzliche

Tafel 3.

Wirkungsverstärkung der Lokalanästhetika aus tierisch-kolloidem Medium (Kaninchenserum) im Vergleich zu Ringerlösung an der Kornea.



Abszissen: Reizstärken in gr. Ordinaten: Anästhesiedauer in Minuten.
Konzentrationen: I: 0,5; II: 0,25; III: 0,1; IV: 0,05; V: 0,025 %.
Kurvenbezeichnung: ——— Serum; ------- Ringerlösung.

Muzilaginosa gegenüber einem kristalloiden Lösungsmittel gilt auch für Tutokain.

2. Verstärkend wirken vor allem die Sera, auch von Pferd (Kaninchen, Hund), speziell wenn sie entfettet sind, während Gelatine einen relativ schwach fördernden Einfluss auf die Anästhesie ausübt.

3. Die pflanzlichen Kolloide isovisköser Systeme mit Ausnahme von Carrageen und Traganth, die in der Wirkung der Gelatine gleichen, verhalten sich untereinander ziemlich gleich.

4. Bei pflanzlichen Muzilaginosa, die Lipoide enthalten, ist eine starke Hemmung der Anästhesie vorhanden (Semen Lini).

5. Den im Konjunktivalsekret vorhandenen Kolloiden dürfte eine fördernde Bedeutung beim Zustandekommen der Anästhesie zufallen.

Literaturverzeichnis.

1. *J. Brandl:* Zschr. f. Biolog., Bd. 29, S. 298. — 2. *J. Brandl:* Arch. für exper. Path. u. Pharm., Bd. 26. S. 177. — 3. *H. Bechhold:* Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden 1919. — 4. *M. v. Frey:* Ber. über d. Verhandl. d. Ges. d. Wissensch., Leipzig. Math.-phys. Klasse, Bd. 46, S. 185, 1894 und Bd. 47, 1895, S. 166. — 5. *Fromherz:* Arch. f. Path. u. Pharm., Bd. 93, 1923. — 6. *H. Freese:* Kl. Wochenschr. Nr. 28, 1924 — 7. *H. Graf:* Schweiz. med. Woch. 54. Jahrg., Nr. 22. — 8. *H. Graf:* Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 99, Heft 5/6. — 9. *H. Graf* und *E. Peymann:* Über die extrazelluläre Adsorption zweier Gifte an Kohle als Hemmungsfaktor ihrer Resorption, erscheint demn. in d. Arch. — 10. *Hanke:* Kl. Monatsschr. f. Augenhlkd., 1924. — 11. *L. Katz:* Über die Wirkung der Muzilaginosa auf motorische und sensible Nerven. Dissert. München, 1895. — 12. *Krebs:* Münch. med. Wochenschr. 1924. — 13. *E. Köhler:* Versuche mit Tutokain als Lokalanaesthetikum beim Pferde. Dissert. Hannover, 1925. — 14. *E. Krückmann:* Arch. f. Ophtalm. 1895, Bd. 4. — 15. *E. Liebert:* Über die Beeinflussung der Wirkung von Chloralhydrat durch Muzilaginosa. Dissert. München 1898. — 16. *Morgenroth* und *Ginsberg:* Berl. klin. Woch. 1922. — 17. *Nagel:* Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 3, S. 655. — 18. *O. Schmiedeberg:* Pharmakologie, Leipzig, 1921. — 19. *W. Storm v. Leeuwen* und *L. Eerland:* Arch. f. Path. u. Pharm., Bd. 88, 1920. — 20. *T. Sollmann:* The Journ. of Pharm. a. exper. Ther. Jahrg. 1918, Bd. 11. — 21. *W. Schulemann:* Kl. Wochenschr., Nr. 16, 1924. — 22. *H. Studemann:* Arch. f. Ophthal., Bd. 115, 1925. — Kl. Monatsbl. f. Augenhlkd., 1924. — 23. *M. Slawinski:* Tutokain als Schleimhautanaesthetikum in der Veterinärmedizin. Dissert. Leipzig, 1925. — 24. *L. Schaaf:* Tutokain als Lokalanaesthetikum bei Haustieren. Dissert. München, 1924. — 25. *R. Steenker:* Tutokain als Lokalanästhetikum beim Pferde. Dissert. Hannover, 1923. — 26. *Steinberg:* Über Potenzierung der anästhesierenden Wirkung des Tutokains. Dissert. Hannover, 1924. — 27. *H. Schlüter:* Kl. Monatsbl. f. Augenhlkd. 1907. — 28. *E. Schröder:* Arch. f. Ophthalm. 1923, Bd. 111. — 29. *H. Tappeiner:* Lehrbuch der Arzneimittellehre, 1922.