

# Ueber die Wirkung des Cocain und der Gymnemasäure auf die Schleimhaut der Zunge und des Mundraums.

Von

**Friedr. Kiesow.**

---

Im Interesse umfangreicherer Untersuchungen über die Verhältnisse des Geschmackssinnes, die mich seit geraumer Zeit beschäftigen, ist der bereits durch mehrfache Beobachtungen dargelegte Einfluss des Cocain und der Gymnema auf im Mundraume ausgelöste Reize nachstehend einer nochmaligen Prüfung unterzogen worden. Die Versuche habe ich in den letzten großen Ferien an mir selbst angestellt, für einige Nachprüfungen leisteten mir Herr Dr. Külpe, Mr. Harlow Gale und mein Bruder, cand. phil. Karl Kiesow, freundliche Hülfe. Die in Betracht kommenden Empfindungscomponenten sind sowohl Geschmacks- wie Temperatur- und Tastsensationen. Die leitenden Gesichtspunkte beziehen sich auf Umfang, Eintritt und Dauer des erwähnten Einflusses und sodann auf die Abhängigkeit des letzteren von der zu verabreichenden Dosis der jeweiligen Droge. Die Untersuchungen auf die Tast- und Temperaturempfindungen des Mundes und der Zunge sind in dieser Arbeit denen des Geschmacks vorangestellt.

## Das Cocain.

Das Cocain, ein Alkaloid aus den Blättern der Cocapflanze, wurde zuerst von Niemann<sup>1)</sup> 1859 als organische Base dargestellt

1) Vierteljahrsschr. f. pract. Pharmacie. Bd. IX. 1860. p. 384. 489.

und 1862 von Schroff<sup>1)</sup> in seiner anästhesirenden Wirkung auf die Schleimhäute erkannt. Seit 1884 ist es durch Koller's<sup>2)</sup> Verdienst in die ärztliche Praxis übergegangen. Mit Bezug auf den Einfluss desselben auf Geschmacksreize haben wohl Knapp<sup>3)</sup>, sowie Adducco und Mosso<sup>3)</sup> die ersten Beobachtungen angestellt. Knapp nimmt eine Aufhebung aller Geschmacksarten durch Cocain an, während die beiden letztgenannten Forscher dies nur bezüglich der Qualität des Bittern zugeben. Weitere Mittheilungen verdanken wir in dieser Beziehung von Anrep<sup>4)</sup> und Oehrwall<sup>3)</sup>, die sich beide im Sinne einer aufhebenden Wirkung für alle Geschmacksarten entscheiden, nur dass Oehrwall in einem Falle eine 30 Minuten lange Pinselung der Zungenspitze mit einer 5 proc. Cocainlösung unwirksam fand und daher zur Annahme individueller Verschiedenheiten berechtigt ist. v. Anrep fand ferner Nadelstiche auf der bepinselten Zungenseite schmerzlos. Eine ausführlichere und umfangreichere Arbeit von Shore<sup>5)</sup> spricht sich ebenfalls für die Alteration aller Geschmackswahrnehmungen aus, die jedoch nach den verschiedenen Qualitäten verschiedengradig gefunden wurde.

Ebenfalls von der Wirkung des Cocain auf Geschmacksreize ausgehend, lag mir daran zu wissen, ob nicht die das Salzige und Saure besonders in höherer Concentration begleitenden Tastempfindungen des Brennenden eben dieser Wirkung unterliegen möchten. Dies veranlasste mich weiter, die Tastempfindungen des Mundraumes überhaupt auf den Einfluss des Cocain zu prüfen. Zu dem Zwecke untersuchte ich zunächst das normale Verhalten des Mundraumes bei schmerzhaften Tasteindrücken, indem ich eine sehr feine Nadel in die verschiedensten Theile der Zunge und des Mundraumes einführte. Die untersuchten Stellen waren: die oberen Ränder der Zunge, die Seitenlinien derselben, die Zungenmitte, die Unterfläche der Seitentheile, die Oberfläche der Spitze, die Unterfläche, das Frenulum der Zunge, das Zahnfleisch oben und unten, die Lippen oben

1) Zeitschr. der Gesellsch. Wiener Aerzte. 1862. II. Bd. p. 167. Wochenbl. No. 30—34.

2) Boehm, Lehrb. d. Arzneiverordnungsl. 2. Aufl. 1891. p. 248.

3) cit. nach Oehrwall, Scand. Arch. Bd. 2. 1891. p. 31.

4) Pflüger's Arch. Bd. 21. 1880. p. 47.

5) The Journ. of anat. and physiol. XIII. cit. nach Phys. Centralbl. 1892. p. 625 u. Naturw. Rundschau, 1892. No. 40.

und unten, der Uebergang derselben zu den Schleimhäuten der Backen, die Schleimhäute der Backen, der harte Gaumen, der weiche Gaumen.

Die Empfindlichkeit war auf den genannten Theilen eine sehr verschiedene. Ich fand einen Uebergang von intensiver Schmerzempfindung bis zur Empfindungslosigkeit. Am schmerzhaftesten erweisen sich die Stiche auf der Zungenspitze oben wie unten und auf den Lippen. Weniger empfindlich sind die Seiten der Zunge, und zwar scheint mir der äußere Seitenrand die geringste Empfindlichkeit zu besitzen, intensiver empfindet die Oberfläche der Zungenseite, noch intensiver die Unterfläche derselben. Dabei lässt sich oben, unten wie seitlich deutlich ein Uebergang nach der Spitze zu erkennen, indem, je näher dieser der Reiz rückt, um so größer die Empfindlichkeit wird. Wie die oberen Seitentheile verhält sich die Mitte der Zunge, und zwar wiederum mit einer deutlichen Steigerung des Eindrucks nach der Spitze zu. An zweiter Stelle nenne ich die beiden Gaumenbögen, doch scheint mir der harte vor dem weichen in der Empfindlichkeit bevorzugt zu sein. Hieran reiht sich das Frenulum mit seinen Uebergängen nach der Zunge zu. Eine sehr geringe Empfindlichkeit besitzt bei mir das Zahnfleisch. Doch kommen hier Unterschiede vor. Von den drei genannten Herren, an denen ich diese Verhältnisse nachprüfen konnte, empfand einer Stiche am Zahnfleisch äußerst schmerzhaft. Eine Ausnahmestellung nimmt die Schleimhaut der Backe ein, sofern etwa die Mitte derselben eine völlig schmerzfreie Stelle besitzt. Die Stiche werden hier eben als Berührungsempfindungen aufgefasst. Daneben finden sich wieder Stellen von äußerster Schmerzhaftigkeit. Die schmerzfreie Stelle setzt sich von der Mitte der Backenschleimhaut in einem schmalen Streifen nach dem Mundwinkel hin fort. Mit der erwähnten Ausnahme fand ich bei meinen Versuchspersonen übereinstimmende Verhältnisse. Man hat bei den Schmerzreizen zwischen einem oberflächlichen und einem tieferen Stiche zu unterscheiden. Es ist auffallend, wie z. B. an den Lippen ganz oberflächliche Stiche schon intensiv schmerzhaft empfunden werden, während andererseits am Seitenrand der Zunge ein oberflächlicher Stich kaum wahrgenommen wird. Ferner sei noch hervorgehoben, dass diese punktartigen Schmerzempfindungen auch auf einer und derselben größeren Stelle sehr verschieden sind. Dies ist besonders auffällig an den

Lippen und der Backe. Neben Stichen, die eben als Schmerz empfunden werden, kommt plötzlich ein Reiz von sehr starker Schmerzhaftigkeit vor. Der Grund hierfür ist wohl in der verschiedenen Größe der sensiblen Fasern zu suchen, die von dem Reize getroffen werden. Aehnliches zeigt sich oft in der Bevorzugung mancher Punkte, die eben schmerzhaft empfunden werden, neben solchen, die fast schmerzlos genannt werden können. Hierfür sind wohl ebenfalls die Bedingungen in der Ausbreitung der sensiblen Fasern zu suchen.

Nachdem ich die normalen Verhältnisse in der soeben dargelegten Weise festgestellt hatte, schritt ich zu Anästhesirungsversuchen mit Cocain. Dabei galt es, sowohl den Eintritt und die Dauer der Wirkung zu bestimmen, als auch die Dosis, welche zur Hervorbringung derselben nothwendig war. Das verwandte Cocain war salzsaures. Von diesem hielt ich mir eine 10 procentige Normallösung, welche ich in bestimmten Maßverhältnissen verdünnte, so dass ich 0,5, 1, 2, 5 und 10 procentige Lösungen verwandte. Die Application erfolgte auf die Zungen- und Mundtheile mittelst eines weichen Haarpinsels von mäßiger Stärke. Als Gesammtergebniss kann ich vorausschicken, dass die die Empfindlichkeit aufhebende, resp. abschwächende Wirkung den früheren Angaben gemäß erst geraume Zeit nach der Application erfolgte. Meine Normalzeit war 20 Minuten.

Um die Wirkung zu erhöhen, wiederholte ich die Pinselung nach der Oehrwall'schen Methode. Dem entsprechend sind die Versuche mit einer einmaligen, fünfmaligen und zehnmaligen Pinselung vorgenommen.

Im allgemeinen zeigten sich die gleichen Verhältnisse wieder, die sich bei normalem Verhalten ergeben hatten. Bei allen Versuchen war die Zungenspitze in der Empfindlichkeit so bevorzugt, dass es mir nicht gelungen ist, dieselbe auch durch sehr starke Dosen unempfindlich zu machen.

Die schwächste Lösung von 0,5 procentigem Cocain rief bei einmaligem wie bei fünfmaligem Bestreichen mit dem Pinsel kaum irgend welche Wirkung hervor. Nach einmaligem Bepinseln habe ich nur einen wenig bitteren Geschmack, eine Wirkung auf Nadelstiche habe ich nicht verspürt, ein fünfmaliges Bestreichen wirkt vielleicht als geringe Abschwächung, lässt jedoch an den empfindlicheren Stellen keinerlei Wirkung zurück.

Deutlicher abschwächend wirkte eine 1 proc. Lösung, wenn ich dieselbe 5 mal applicirte. Unempfindlich ist dann das Frenulum, so dass ich dasselbe durchstechen kann. Deutlich abgeschwächt sind die oberen Ränder und die Mitte der Zunge, so dass die Stiche hier wohl wahrnehmbar, aber nicht schmerzhaft empfunden werden. Zuweilen tritt der Schmerz nach etwa 3 bis 5 Sec. ein, um dann ebensobald wieder zu verschwinden. Die Dauer dieser Wirkung war etwa 20 Minuten. Die übrigen Stellen des Mundes blieben mit Ausnahme des Zahnfleisches und der erwähnten Backenstelle schmerzhaft.

Eine ganz ähnliche Wirkung ergab ein einmaliges Bestreichen mit zweiprocentigem Cocain, nur dass die Wirkung an den Rändern eine intensivere war. In meinem Protocoll findet sich mit Bezug auf die oberen Ränder verzeichnet: fühlbar, aber bei ziemlich tiefen Stichen nicht schmerzhaft. Außerdem war der weiche Gaumen theilweise unempfindlich. Auch die Zungenmitte war fast schmerzlos. Sehr empfindlich blieben aber die Lippen, besonders an den oberen Rändern, und die Zungenspitze. Ein fünfmaliges Bestreichen wirkte entschiedener im selben Sinne. Es waren die oberen Ränder schmerzlos, aber nicht die unteren.

Mit einer Lösung von 5% Cocain habe ich von einer Versuchsperson eine Reihe aufgenommen. Eine fünfmalige Pinselung ergab folgendes Resultat:

|               |  |
|---------------|--|
| Zungenränder: | fühlbar aber nicht schmerzhaft,  |
| Spitze:       | schmerzhaft,   |
| Unterseite:   | stark abgeschwächt, eigentlich kein Schmerz, nach der Spitze zu<br>in Schmerz übergehend,        |
| Frenulum:     | schmerzlos,  |
| Gingiva:      | schmerzhaft,   |
| Lippen:       | bei oberflächlichen Stichen Schmerz, bei tiefen kein Schmerz; am<br>äußersten Rande schmerzhaft. |

Wie ersichtlich, war auch in diesem Falle eine Anästhesirung der Zungenspitze nicht möglich, während die Ränder keinen Schmerz verriethen. Auffallend dürfte vielleicht die Erscheinung sein, dass sehr leise Reize an der Innenhaut der Lippen heftig schmerzen, trotz der Cocainisirung, sobald man aber tief hineinsticht, kein Schmerz empfunden wird.

Mich begleitete diese Erscheinung bis zu zehnprocentiger Cocainlösung, wenn ich damit einmal bestrich. Auch bei fünfmaligem Pinseln hatte ich bei oberflächlichen Reizen immer noch leise Schmerzempfindungen. Erst bei zehnmaligem Pinseln mit zehnprocentiger Lösung, welchen Versuch ich anstellte, um zu sehen, ob wirklich die Zungenspitze nicht anästhetisch werden würde, blieb dieselbe aus. Ich konnte nun in die Lippe stechen, ohne jede Empfindung, und fühlte den Reiz erst, als ich nahe der Außenseite war. Doch ist es mir, wie schon erwähnt, nicht gelungen, die Zungenspitze vollkommen zu anästhesiren. Die Empfindung war an der unteren Seite sehr abgeschwächt, blieb aber intensiv am oberen Rande und besonders an der äußersten Spitze. Diese Ergebnisse entsprechen den von E. H. Weber betreffs Schätzung von Raumdistanzen gefundenen Werthen <sup>1)</sup>.

Auch bei Temperaturreizen erfuhr die Zungenspitze in der Empfindlichkeit durch Cocain keinerlei Einschränkung. Indem ich zunächst wieder aus mehreren Einzelversuchen die normalen Verhältnisse feststellte, diente als Reizmittel ein Bechergläschen mit temperirtem Wasser, in welches ich die Zungenspitze bequem hineintauchen konnte. Die Dauer des Reizes betrug in allen Fällen 5 Sec. Den physiologischen Nullpunkt fand ich auf diese Weise bei 36° C. Die Empfindlichkeit ist auf diesem Punkte eine so feine, dass schon sehr leise Schwankungen, besonders nach der negativen Seite hin, intensiv empfunden werden. Die Schwelle des Schmerzes liegt auf meiner Zungenspitze bei 52°. Unterhalb dieser Grenze erfolgt noch eine Anpassung an den Reiz, diesseits derselben steigert sich die Empfindlichkeit mit jeder Secunde. Als dritter Punkt ergab sich bei 56—57° der der Unerträglichkeit, über welchen hinaus eine Steigerung des Reizes ohne Zerstörung des Gewebes nicht mehr möglich ist. Die verschiedensten Lösungen des Cocain riefen weder nach der einen noch nach der andern Seite eine Verschiebung der charakteristischen Punkte der Temperaturempfindung hervor. Selbst eine zehnmalige Pinselung mit zehnprocentigem Cocain änderte hierin nichts. Dabei war es gleich, ob ich die Verhältnisse sogleich oder erst 20 Minuten nach der Application prüfte.

---

1) Wundt, *Physiol. Psychol.* 4. Aufl. Bd. II. p. 8.

Ob nicht andere Stellen der Zunge und des Mundes sich hierin anders verhalten, muss ich unentschieden lassen. Ich hatte besonders die Verhältnisse der Zungenspitze im Auge und begnüge mich mit diesem Resultate, zumal die Untersuchung der Seitentheile mit Fehlerquellen behaftet ist.

Zur Grundlage des Einflusses von Cocain auf Geschmacksreize habe ich die absoluten Schwellenwerthe der einzelnen Reizqualitäten genommen. Diese sind ein Maß für die Wirkung des Cocain in allen seinen Concentrations- und Quantitätsstufen; denn die Wirkung des letzteren ist dem jedesmaligen Schwellenwerthe im allgemeinen proportional zu setzen. Die Wirkung des Cocain ist am intensivsten bei gänzlicher Vernichtung einer Geschmacksqualität, am geringsten, wo der die Empfindung auslösende Reiz der normalen Schwelle am nächsten liegt. Von diesem Gesichtspunkte aus sei die erste Frage nach dem Einfluss des Cocain auf die Qualitäten des Süßen, Salzigen, Sauren und Bittern einer Prüfung unterzogen. Ich folge dabei den Lösungsstufen von 0,5, 1, 2, 5 und 10 Procent nach der bereits erwähnten Oehrwall'schen Methode. Das verwandte Cocain war salzsaures. Die Application der Schmeckstoffe erfolgte bei Zimmertemperatur mittelst eines 1,5 cm langen weichen Pinsels von geringer Stärke. Für jede Qualität ward ein besonderer benutzt. Alle fassten nahezu das gleiche Volumen des Schmeckstoffes. Die in den Tabellen angegebenen Werthe der letzteren beziehen sich ebenfalls auf 100. Dieselben sind außerdem allemal als Durchschnittswerthe aus mehrfach wiederholten Versuchen aufzufassen. Voran stelle ich meine normalen Schwellenwerthe, die aus je 10 Einzelversuchen nach der Methode der aufsteigenden Reihe gefunden sind<sup>1)</sup>. Dieselben betragen auf meiner Zungenspitze für

|             |           |
|-------------|-----------|
| Sach. album | = 0,4%    |
| NaCl        | = 0,25%   |
| HCl         | = 0,0085% |
| Chin. sulf. | = 0,0004% |

Die Veränderung dieser Werthe durch vorheriges Einwirken von 0,5-proc. Cocain stelle ich nach ein-, fünf- und zehnmaliger Pinselung der Zungenspitze in folgender Tabelle übersichtlich zusammen. Die Application der Schmecksubstanzen erfolgte hier und überall im Mittel 3 Minuten nach der Cocainisirung.

1) Den Grund dieser Abweichung von der Normalmethode der Schwellenbestimmung werde ich in einer längeren in einiger Zeit erscheinenden Abhandlung über den Geschmackssinn erörtern.

|             | Einmalige<br>Pinzelung | Fünfmalige<br>Pinzelung | Zehnmalige<br>Pinzelung |
|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sach. alb.  | 0,9                    | 2                       | 2                       |
| NaCl        | 0,25                   | 0,25                    | 0,25                    |
| HCl         | 0,009                  | 0,01                    | 0,015                   |
| Chin. sulf. | 0,02                   | 0,05                    | 0,08                    |

Nach dieser Uebersicht wird Chlornatrium durch Cocain in allen drei Fällen gar nicht beeinflusst. Die Schwelle für Salzsäure ist im ersten Falle kaum verschoben; denn sie hat auch bei normalem Verhalten oft diesen Werth. Ein wenig ist sie im zweiten Falle verändert, noch mehr im dritten. Auffallender sind die Wirkungen auf Süß und Bitter. Das Letztere liegt am weitesten von der Schwelle entfernt, und die Abweichung nimmt zu mit steigender Dosis. Die ebenfalls beträchtlich herabgesetzte Empfindlichkeit für Süß wurde durch eine verdoppelte Dosis im Schwellenwerth bei fünfmaliger Pinzelung nicht mehr alterirt. Demnach wirkt Cocain auf dieser Lösungsstufe am meisten auf das Bittere, sodann auf das Süße, in dritter Linie auf Sauer, während es auf Salz ohne Einfluss blieb.

Das Verhältniss für einprocentige Cocainlösung stellt sich unter gleichen Bedingungen folgendermaßen dar.

|             | Einmalige<br>Pinzelung | Fünfmalige<br>Pinzelung | Zehnmalige<br>Pinzelung |
|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sach. alb.  | 2                      | 7                       | 10                      |
| NaCl        | 0,35                   | 0,6                     | 0,7                     |
| HCl         | 0,045                  | 0,05                    | 0,05                    |
| Chin. sulf. | 0,1                    | fast $\infty$           | $\infty^1$ )            |

Wir finden für diese Stufe das gleiche Verhältniss der Abhängigkeit wieder, nur dass sich die Wirkung des Cocain auf die Empfindung des Bitteren aufs höchste gesteigert hat. Ebenso ist

1)  $\infty$  bedeutet hier und überall concentrirte Lösungen, ohne Zusatz außerdem die Unempfindlichkeit für dieselben.

die Schwelle für Süß bedeutend gestiegen, weniger werden das Salzige und Saure beeinflusst.

Als ich einen Versuch mit zehnmahliger Pinselung dieser Lösungsstufe auf Chinin wiederholte, versuchte ich es zugleich, nachzuprüfen, ob sich die Wirkung auch auf andere Bitterstoffe erstrecke, oder ob dieselbe auf Chinin, wenigstens unter diesen Bedingungen, beschränkt sei. Nachdem ich dann noch reines wie schwefelsaures Chinin in Pulverform auf die Zungenspitze gebracht und nicht die Spur einer bitteren Empfindung hatte, nahm ich nach einander Wermuth, Quassia, Enzian und Aloe in den Mund, aber auch hier hatte ich nicht die geringste Spur einer bitteren Empfindung. Nur als ich Aloe auf der Zunge hatte, drang mir in Folge starker Speichelsecretion und eines plötzlichen Schluckreflexes davon in den hinteren Mundraum. Die hierdurch hervorgerufene bittere Empfindung war eine so intensive, dass ich die Versuche für den Tag aufgeben musste. Erst nachdem ich  $\frac{3}{4}$  Stunde lang unaufhörlich mit lauem Wasser gespült und gegurgelt hatte, ließ die Empfindung bis zur Erträglichkeit nach, um dann allmählich zu verschwinden. Diese Fälle mögen den Einfluss des Cocain in seiner Bevorzugung für das Bittere hinreichend illustriren. Die Empfindung des Bitteren bleibt nun bei allen folgenden Concentrationsstufen des Cocain völlig ausgelöscht, ein hinreichender Beweis, dass die Wirkung auf diesen Stoff am stärksten ist.

Es folgt nun die Tabelle für zweiprocentiges Cocain.

|             | Einmalige<br>Pinselung | Fünfmahlige<br>Pinselung | Zehnmahlige<br>Pinselung |
|-------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sach. alb.  | 4                      | 9                        | 20                       |
| NaCl        | 1                      | 1,2                      | 1,5                      |
| HCl         | 0,08                   | 0,1                      | 0,19                     |
| Chin. sulf. | ∞                      | ∞                        | ∞                        |

In der folgenden Reihe einer fünfprocentigen Cocainlösung sind nur die Werthe einer einmaligen Pinselung verzeichnet. Ein fünfmaliges Bestreichen der Zungenspitze mit dieser Concentrationsstufe macht dieselbe unempfindlich für concentrirtes Sacharin, für zehnpcentige Kochsalzlösung, 0,4-procentige Salzsäure und für

jeden Bitterstoff. Bei zehnpromcentiger Salzlösung habe ich nur eine schwache Tastempfindung, ebenso empfinde ich 0,4-promcentige Salzsäure nur schwach brennend. Ebenso ist es mit einer zehnpromcentigen Cocainlösung. Ich fasse daher diese beiden Stufen in eine Tabelle zusammen.

|             | Einmalige<br>Pinzelung<br>mit 5% Cocain | Einmalige<br>Pinzelung<br>mit 10% Cocain |
|-------------|---|--|
| Sach. alb.  | 10                                      | 10                                       |
| NaCl        | 1                                       | 1,9                                      |
| HCl         | 0,1                                     | 0,12                                     |
| Chin. sulf. | ∞                                       | ∞  |

Den Versuch einer einmaligen Pinzelung mit zehnpromcentiger Lösung habe ich an meinem Freunde, Mr. Harlow Gale, nachgeprüft. Das von dem meinigen etwas abweichende Resultat war folgendes:

Sach. alb. = 1,5%  
 NaCl = 1%  
 HCl = 0,06%  
 Chin. sulf. = ∞.

Die Abweichung besteht in der weit größeren Empfindlichkeit für Süß, wie in der weniger großen für Sauer. Für Salz ist der Schwellenwerth nicht sehr verschieden, die Empfindung des Bittern ist gleichfalls getilgt.

Mr. Gale's normale Schwellenwerthe sind:

für Sach. alb. 0,06%  
 » NaCl 0,18%  
 » HCl 0,06%  
 » Chin. sulf. 0,00026%.

Soweit wir die Schwelle zum Maßstabe für die Wirkung des Cocain machen, hat demnach die Untersuchung gezeigt, dass Bitter und Süß auf allen Stufen am weitesten von der Schwelle entfernt liegen, und dass der Einfluss des Cocain auf diese Empfindungen am größten ist. Betreffs des Sauern und Salzigen ist auf den niederen Lösungsgraden die Wirkung auf Salz am geringsten, auf den höheren jedoch ist dieselbe auf beide Reize theils gleich, theils scheint der Einfluss auf Sauer zu überwiegen. Somit ist im Ganzen das von Shore gefundene Resultat als bestätigt anzusehen. Die

weitere Frage, welche ich zu beantworten versuchte, war der zeitliche Eintritt des Cocaineinflusses.

Bei den Tasteindrücken konnte festgestellt werden, dass die Wirkung des Cocain erst einige Zeit nach der Pinselung eintrat, bei den Geschmackswahrnehmungen jedoch fand ich, dass dieselbe sogleich nach der Cocainisirung der Zungenspitze am größten war. Ich habe in dieser Beziehung für alle Concentrationsstufen des Cocain Versuche angestellt. Zunächst wählte ich eine solche, welche sogleich nach der Application eine Geschmacksqualität gänzlich vernichtete, und prüfte sodann in Abständen von 3 und 5 Minuten, wann die Sensation wiederkehrte. So fand ich z. B., dass, wenn die Empfindung des Bittern nach zehnmaliger Pinselung mit einprocentigem Cocain ausgelöscht war, dieselbe nach 18—20 Minuten anfangs nur wie ein schwaches Aufdämmern, dann allmählich sich verstärkend, wiederkehrte. Für diese Versuche benutzte ich concentrirte Lösungen. Im angezogenen Falle wurde die Sensation noch nach 70 Minuten nur schwach, wenn auch deutlich empfunden. Eine 0,1-procentige Chininlösung wurde nach 35 Minuten noch nicht percipirt. Später habe ich 20 Minuten nach der Cocainisirung die Schwellenwerthe bestimmt, die ich dann auf den sogleich nach derselben gefundenen vergleichen und somit eine gewisse Abhängigkeit der abschwächenden Wirkung des Cocain von der Zeitdauer des Einflusses finden konnte. Einige wichtigere Versuche sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt. Es bezieht sich die obere Zahl jedesmal auf die bereits angegebenen Schwellenwerthe 3 Minuten nach der Cocainisirung, die untere gibt die Schwelle 20 Minuten nach derselben an.

1)

|             | Einmalige Pinselung<br>mit 0,5% Cocain | Fünfmalige Pinselung<br>mit 0,5% Cocain |
|-------------|--|---|
| Sach. alb.  | 0,9<br>0,9                             | 2<br>1,5                                |
| NaCl        | 0,25<br>0,25                           | 0,25<br>0,25                            |
| HCl         | 0,009<br>0,009                         | 0,01<br>0,009                           |
| Chin. sulf. | 0,02<br>0,02                           | 0,05<br>0,02                            |

Im ersten Falle sind die Werthe nicht verändert, im zweiten sind sie nach 20 Minuten mit Ausnahme desjenigen für Salz zurückgegangen. Salz aber lag schon bei der ersten Messung auf der normalen Schwelle.

2)

|             | Einmaliges Bestreichen mit 2% Cocain | Fünfmaliges Bestreichen mit 5% Cocain (Herr Dr. Külpe) |
|-------------|--------------------------------------|--|
| Sach. alb.  | 4<br>0,8                             | ∞ nicht empfunden<br>16                                |
| NaCl        | 1<br>0,25                            | ∞ nicht empfunden<br>10                                |
| HCl         | 0,08<br>0,015                        | 0,4 nicht empfunden<br>0,4                             |
| Chin. sulf. | ∞ nicht empfunden<br>0,1             | ∞ nicht empfunden<br>∞ schwach empfunden               |

3)

|             | Einmaliges Bestreichen mit 10% Cocain | Zehnmaliges Bestreichen mit 10% Cocain |
|-------------|---------------------------------------|--|
| Sach. alb.  | 10<br>4                               | ∞ nicht empfunden<br>20                |
| NaCl        | 1,3<br>0,6                            | ∞ nicht empfunden<br>10                |
| HCl         | 0,12<br>0,07                          | ∞ nicht empfunden<br>0,2               |
| Chin. sulf. | ∞ nicht empfunden<br>∞ sehr schwach   | ∞ } nicht empfunden                    |

Den letzteren Fall habe ich in Abständen von 5 zu 5 Minuten auf die Wiederkehr der Geschmäcke gemessen, indem ich abwechselnd eine Qualität nach der andern auf die Schwellen prüfte. Ich lasse das diesbezügliche Protocoll genau hier folgen:

- Nach 35 Min. HCl = 0,06%
- » 40 » Sach. alb. = 6%
- » 45 » conc. Chin. = fraglich
- » 50 » NaCl = 0,8%
- » 55 » HCl = 0,05%
- » 60 » Sach. alb. = 3%
- » 65 » Chin. sulf. = 0,1%
- » 70 » NaCl = 0,6% mit undefinirbarem Beigeschmack
- » 75 » Sach. alb. = 2,5%
- » 80 » NaCl = 0,4%
- » 90 » Chin. sulf. = 0,09%

Aus diesen Resultaten ergibt sich, dass die Wirkung des Cocain auf Geschmacksreize unmittelbar nach der Auftragung auf die Zunge am größten ist. Auf dieses Verhalten möchten frühere sich scheinbar widersprechende Angaben zurückzuführen sein, sofern, wenn bereits die eine Sensation zurückgekehrt, die Zeit für eine zweite noch nicht erreicht war.

Wenn wir somit gefunden haben, dass die Zeit der Wirkung des Cocain für Tast- und Geschmackseindrücke aus einander liegt, so ergibt sich hieraus die letzte Frage, die hier behandelt werden soll, nämlich diejenige nach den begleitenden Empfindungen des Brennenden und Beißenden betreffs des Salzigen und Sauren.

Tritt die Wirkung des Cocain auf Tasteindruck erst nach etwa 20 Minuten ein, so kann ich einen sauern oder salzigen Reiz appliciren, ohne dass die begleitende Tastempfindung mitempfunden wird, wenn ich rechtzeitig die Zunge cocainisire. Es würde also in diesem Falle die reine Geschmacksempfindung zurückbleiben.

Beim Salzigen beginnt bei mir in der aufsteigenden Reihe der eigentlich brennende Miteindruck bei 6% NaCl, beim Sauren empfinde ich diese brennende Mitwirkung schon bei 0,1% HCl, die sich dann stetig steigert. Von dieser brennenden Begleitempfindung des Brennenden bei Sauer ist die des Adstringirenden zu unterscheiden, welche zuweilen schon unterhalb der Schwelle auftritt und hier oft zu Täuschungen Veranlassung gibt. Dieselbe begleitet das Saure auf allen Stufen neben der Schmerzempfindung des Brennenden. Die letztere ist außerdem bei Sauer intensiver, als bei Salz.

Applicirt man nun diese beiden Substanzen, wie bei den vorigen Ausführungen geschah, wenige Minuten nach der Cocainisirung der Zunge, so bleiben, wenn die Geschmacksempfindung auch vernichtet ist, doch die genannten Tastempfindungen zurück. Wenn ich meine Zungenspitze mit zehnprocentigem Cocain zehnmal bestreiche, so empfinde ich bei zehnprocentiger Salzlösung einen freilich abgeschwächten Tasteindruck, bei 0,4% HCl die schwache Empfindung des Brennenden. Beide Eindrücke verstärken sich sogleich nach der Application. Wenn ich aber mit der Reizung der gleichen Geschmacksstoffe in derselben Concentrationsstufe etwa 15—20 Minuten warte, so ist für Salz wie für Sauer die Empfindlichkeit, wie

wir gesehen haben, bereits zurückgekehrt, aber ich percipire diese Eindrücke jetzt ohne die begleitenden Tastempfindungen.

Bei einer fünfmaligen Pinselung der Zungenspitze mit fünfprocentigem Cocain wartete ich 45 Minuten und ließ sodann 10% Chlornatrium, sowie 0,4% Salzsäure auf dieselbe einwirken. Ich hatte nun einem ziemlich intensiven Salzgeschmack, und ebenso einen angenehm säuerlichen, recht intensiven Geschmack, aber in beiden Fällen keine eigentliche Tastempfindung. Im letzteren Falle hatte ich nur momentan eine Art Empfindung des Rauhen, sonst nichts dergleichen.

Die geringen Grade der begleitenden Tastempfindung verlieren sich schon bei geringen Lösungsstufen des Cocain. Eine einprocentige Cocainlösung beseitigt schon die Tastempfindung von 8% NaCl und 0,2% HCl, bei höheren Stufen hat man Verstärkungen anzuwenden. Die Empfindung des Adstringirenden bei Sauer unterhalb der Schwelle und um diese herum verliert sich schon bei ein- bis dreimaliger Pinselung mit 0,5% Cocain.

Von diesem Gesichtspunkte aus sind auch Salz und Sauer wirkliche Geschmacksempfindungen und nicht, wie mehrfach behauptet worden, nur bedingungsweise. Denn auch Süß und Bitter sind von Tastempfindungen begleitet, nur dass diese auf höheren Stufen durch die Geschmackseindrücke übertönt werden. Auf niederen Stufen aber ist das Bittere von einer Empfindung des Fettigen, Süß von der des Glatten begleitet<sup>1)</sup>.

## 2. Die Gymnemasäure.

Dieselbe entstammt der *Gymnema sylvestre*, einer in ganz Indien wachsenden Asclepiadee, deren Wurzeln von den Eingeborenen als Mittel gegen den Biss giftiger Schlangen seit lange verwerthet werden sollen. Seit der Entdeckung von Edgeworth, dass die Blätter, in den Mund genommen und ein wenig gekaut, die Eigenschaft besitzen, den Geschmack für Süß völlig zu tilgen, hat diese Pflanze auch in der Wissenschaft Interesse erregt. In der That besitzen wir in der *Gymnema* ein Mittel, das uns bezüglich der

---

1) Die Begründung dieser Thatsache erfolgt in meiner späteren Arbeit.

Erforschung des Geschmackssinnes nicht unwichtige Dienste leisten dürfte.

Die ersten Versuche habe ich in dieser Beziehung mit getrockneten Blättern gemacht, die ich durch die überaus freundliche Vermittelung des Herrn Professor Dr. Ambron aus den Kew-gardens in London erhielt. Die Wirkung ist eine höchst intensive. Denn es genügt die Spitze eines etwa  $1\frac{1}{2}$  cm langen und 1 cm breiten Blattes, um die Zunge für Süß unempfindlich zu machen.

Die Dauer ihrer Wirkung wird sehr verschieden angegeben, sie schwankt zwischen 2—24 Stunden. Individuelle Unterschiede werden hier auch eine Rolle spielen, dann aber möchte das Quantum der Blätter in Betracht gezogen werden müssen, sowie der Säuregehalt derselben. Ich habe die Dauer dieses Einflusses oft zu bestimmen gesucht, indem ich ein Blatt von obiger Größe 5 Minuten lang im Munde behielt und nach und nach zerkleinert hatte und sodann die Zeit maß, in welcher ich wieder fähig war, auf Zuckerstücke zu reagiren. Diese Zeit fand ich sehr verschieden. Einmal lagen nur 3 Stunden dazwischen, ein anderes Mal 6, wieder ein anderes Mal 8 u. s. f. Diese Unterschiede kann ich mir nur so erklären, dass vielleicht der Säuregehalt der Blätter ein verschiedener war; denn die Größenunterschiede derselben waren nur minimaler Art.

Hooper fand die Wirkung der Blätter dieser eigenartigen Pflanze auf Süß und Bitter beschränkt, nach Shore ist dieselbe bei Süß am intensivsten, geringer bei Bitter, Sauer kommt überhaupt nicht, Salz nur in außerordentlich geringem Maße in Betracht<sup>1)</sup>.

Die mir bei den folgenden Versuchen zur Verfügung stehende Gymnemasäure ist von Merk in Darmstadt bezogen worden. Dieselbe löst sich schwer oder gar nicht in Wasser, wohl aber in Alcohol. Da es mir bei meinen Versuchen darauf ankam, eine möglichst concentrirte Lösung zu besitzen, so stellte ich mir eine solche in 96% Alcohol dar. Auf 1 Theil Gymnemasäure kommen in diesem Falle 12 Theile Alcohol. Von dieser Lösung konnte ich dann leicht Verdünnungen erhalten.

Die Dauer der Wirksamkeit dieser Lösung habe ich zunächst an Zuckerstücken geprüft. Nachdem ich eines Abends  $\frac{3}{4}$  8 Uhr

1) a. a. O. S. 511, Anmerk. 5.

meine Zungenspitze mit einem Pinsel von gleicher Stärke wie den oben beschriebenen mit concentrirter Lösung einmal gepinselt hatte, trank ich um 11 Uhr eine Tasse Kaffee, um mich für weiteres Arbeiten ein wenig zu erholen. Dabei schmeckten mir Zuckerstücke noch widerlich, wie Stücke gelöschten Kalkes, erst nach mehreren Minuten trat eine schwach süßliche Empfindung dazu. Diese Wirkung war am Morgen um 7 Uhr noch die gleiche, circa 11 Stunden nach der Application. Einen gleichen Versuch machte ich mit Mr. Harlow Gale. Bei diesem trat erst nach 6 Stunden wieder eine schwach süßliche Empfindung auf.

Nach einer fünfmaligen Pinselung mit concentrirter Lösung trat die Wirkung auf Zuckerstücke erst nach  $8\frac{3}{4}$  Stunden sehr schwach wieder auf.

Außer diesen Versuchen habe ich noch die verschiedensten Lösungsstufen von Rohrzucker auf die Wirkung der Gymnema geprüft. Ich stelle dieselben in einer Tabelle übersichtlich zusammen.

|          | Einmalige Pinselung                       |
|----------|---|
| 1% Sach. | Wirkung nach 130 Min. noch keine Spur Süß |
| 2% »     | Rückkehr nach 100 Minuten <sup>1)</sup>   |
| 5% »     | » » 80 »                                  |
| 10% »    | » » 60 »                                  |
| 20% »    | » » 50 »                                  |

Nach einer fünfmaligen Pinselung der Zungenspitze mit der gleichen Lösung der Gymnemasäure konnte ich 5% Rohrzucker erst nach  $9\frac{1}{2}$  Stunden wieder schwach percipiren.

Eines Versuches sei hier noch erwähnt, welcher deutlich zeigt, wie sehr die Rückkehr der Empfindung einmal von der verabreichten Dosis der Droge, sodann von der Concentrationsstufe des Reizes abhängt. Ich pinselte 2 Uhr Nachts meine Zungenspitze

1) Diesen Versuch machte ich mit meinem Bruder zusammen. Da wir beide ziemlich zu gleicher Zeit die Sensation zurückerhielten, nahm ich den Mittelwerth.

5 Minuten lang, nach einer Pause von 5 Minuten abermals in gleicher Weise. Das Resultat war:

- Morgens 8 Uhr: Zuckerstücke schmeckten wie Sand oder Mörtel, Sacharin in Pulverform ohne die geringste Spur von Süß brennend laugig.
- » 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> » 20% Sach. alb. = 0,  
Zuckerstücke wie oben,  
Sacharin wie oben, mit einer Tendenz nach Süß.
- » 9 » 20% Sach. alb. schwaches Aufdämmern von Süß,  
Sacharin schwach süß, mit brennend laugigem Beigeschmack.
- » 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> » Zuckerstücke schwach süß, mit körnig sandiger Empfindung.
- » 10 » 10% Sach. alb. schwach süß,  
5% » » 0.
- » 10<sup>1</sup>/<sub>2</sub> » 5% » » fraglich.
- » 11 » 5% » » erst nach einigen Secunden süß.
- » 11<sup>1</sup>/<sub>2</sub> » 2% » » 0, fade.

Nach diesen Versuchen stellte ich mir von der concentrirten Gymnemaalösung eine einprocentige dar, indem ich 96-procentigen Alcohol als Verdünnungsmittel benutzte.

Die Wirkung dieser Lösung unterscheidet sich von der obigen nur durch die Länge der Zeit. Sofort nach der Application ist jede Sensation für Süß vernichtet, auch concentrirte Sacharinlösung wird nicht als Süß percipirt. Die Empfindung kehrt jedoch schon für diese Substanz nach 20—30 Minuten zurück, in aufsteigender Folge dann für die übrigen Reizgrößen. Eine Verdünnung dieser Lösung auf 3 Theile Wasser wirkt noch auf schwächere Reizgrößen des Süßen, fünf-, zwei-, einprocentige Zuckerlösungen ein.

Es bleibt nun noch die Frage zu beantworten, wie die Gymnemasäure sich zu den übrigen Geschmacksqualitäten verhält.

Die Verhältnisse stellen sich hier so, dass dieselbe auf Bitter in zweiter Linie ihren Einfluss geltend macht, in weit geringerem Grade auf Salz und Sauer. Ich stelle die bei einmaliger Pinselung mit concentrirter Lösung gefundenen Werthe wiederum in einer Tabelle zusammen.

|             | Gleich nach der Pinselung | Nach 15 Min. | Nach 20 Min. | Nach 45 Min. | Nach 60 Min. |
|-------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| NaCl        | 0,6                       | 0,3          | 0,3          | 0,25         | —            |
| HCl         | 0,009                     | 0,009        | 0,008        | 0,008        | —            |
| Chin. sulf. | 0,1                       | 0,05         | 0,03         | 0,03         | 0,03         |

Bei diesem Versuche weicht die Schwelle für HCl nicht von der normalen ab. Eine vermehrte Dosis ließ dieselbe jedoch beträchtlich höher steigen. Nachdem ich die Zungenspitze zehnmal in 10 Minuten mit der gleichen Lösung bestrichen hatte, lag die Schwelle für Salzsäure bei 0,01%. Nach einer Pause von 5 Minuten pinselte ich in gleicher Weise fünfmal und fand die Schwelle nun bei 0,015%, bei wieder fünfmaliger Pinselung hierauf bei 0,025%. Einprocentiges Chlornatrium konnte ich in letzterem Falle eben noch percipiren. Somit wirkt auch Gymnemasäure auf alle vier Geschmacksqualitäten ein, obwohl die Wirkung auf Salz und Sauer kaum zu verwerthen sein dürfte.

Vergleichen wir nun mit den eben gefundenen Werthen die Wirkung des Cocain, so ergibt sich, dass diese eine weit intensivere ist. Betreffs der Gymnema entspricht ihre Beeinflussung des Süßen ungefähr der Abhängigkeit des Bittern vom Cocain, aber umgekehrt ist die Wirkung auf Bitter bei der Gymnema nicht im entferntesten gleich dem Einflusse des Cocain auf das Süße. In dieser Beziehung ist das neue Mittel daher auch vorzugsweise verwendbar. Auf Tast- und Temperaturreize übte die Gymnemasäure nach meinen Befunden keinerlei Wirkung aus.