

**Diss. Nr. 4555**

**ÜBER DAS BINDUNGSVERMÖGEN VON WOLLE  
FÜR LOKALANÄSTHETICA**

ABHANDLUNG

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von

**FRANZ MERKI**  
eidg. dipl. Apotheker  
geboren am 19. August 1938  
von Würenlingen (Kt. Aargau)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. J. Büchi, Referent  
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich  
1970

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG

---

1. Im allgemeinen Teil gingen wir vorerst kurz auf die Physiologie der Nerven-  
erregung und Erregungsfortpflanzung sowie auf den Bau der Nervmembran  
als eigentlicher Angriffspunkt der Lokalanästhetica in bezug auf Feinstruk-  
tur, stabilisierende Faktoren und reaktive Stellen ein. Die vorgeschlagenen  
Wirkungsmechanismen der Lokalanästhetica und die Wechselwirkungs-Mög-  
lichkeiten des Lokalanästheticum-Moleküls bei der Bindung an makromoleku-  
lare "Rezeptor"-Strukturen wurden ausführlich diskutiert. Als Modell für die  
Untersuchung solcher Wechselwirkungen kann die Eiweiss-Bindung betrachtet  
werden. Die dabei mitspielenden Kräfte wurden im einzelnen besprochen.  
Wie aus zahlreichen neueren Forschungsarbeiten hervorzugehen scheint,  
spielen hydrophobe Wechselwirkungen dabei eine hervorragende Rolle. Die  
quantitative Auswertung von Eiweiss-Bindungsversuchen sowie die eher spär-  
lichen diesbezüglichen Untersuchungen an Lokalanästhetica wurden zusammen-  
fassend dargestellt.
2. Im speziellen Teil gaben wir zuerst einen Ueberblick über Eigenschaften  
und Zusammensetzung unseres Modell-Systems Woll- und verglichen dieses  
Protein übersichtsmässig mit andern verwendeten Eiweissen. Sodann berich-  
teten wir über Bindungsversuche mit einigen Cinchocain-Homologen bei ver-  
schiedenen pH-Werten und einigen Tetracain-Homologen sowie dreier ge-  
bräuchlicher Lokalanästhetica (Oxybuprocain, Paräthoxyprocain, Tetracain),  
deren Bindungskonstanten wir ermittelten.
3. Wir stellten einen statistisch gesicherten, eindeutigen Zusammenhang zwi-  
schen der Länge der apolaren Seitenketten und der Stärke der Bindung an  
Wolle fest. Die Differenz der freien Bindungsenergie beträgt pro  $\text{CH}_2$ -Grup-  
pe 400 bis 500 cal/Mol und ist bei tieferen pH-Werten grösser.

4. Es besteht ebenfalls ein statistisch gesicherter Zusammenhang einerseits zwischen Bindungskonstanten und Verteilungskoeffizienten der einzelnen Substanzen der homologen Reihen, für welche eine weitere charakteristische Stoffkonstante  $K_p$  (Protein-Bindungskonstante) bestimmt werden konnte, und andererseits zwischen  $\pi$ -Werten und Aenderung der freien Reaktionsenergien der Substanzen bezogen auf die Stammsubstanz.
  
5. Grössere Unterschiede im Bindungsverhalten zwischen den homologen Reihen oder einzelnen Verbindungen führen wir auf unterschiedliche Bindungsmechanismen zurück, welche wiederum durch unterschiedliche Affinitäten einzelner funktioneller Gruppen (Paräthoxycain) oder durch sterische Faktoren bedingt sein können. Da jedoch in den homologen Reihen nur die Seitenketten (Aminoalkyl- oder Alkoxy-Gruppen) geändert wurden, muss ein anderes Bindungsverhalten auch primär mit der Länge dieser Seitenketten zusammenhängen; letztere sind weitgehend apolarer Natur, so dass wir die Bindung dieser Substanzen an makromolekulare Stoffe weitgehend auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückführen können.