Ueber synthetisch hergestellte Wehenmittel.

Von Dr. **Franz Jaeger**, Frauenarzt in München, z. Z. im Felde.

Das Bestreben der modernen Pharmakologie, die wirksamen Bestandteile therapeutisch wertvoller galenischer Präparate zu isolieren, ihre Einzelwirkung zu studieren, ihre wirksamen Stoffe der ursprünglichen Drogen zu verwenden, hat zu einer regen Tätigkeit der chemischen Fabriken geführt, auch das Mutterkorn durch synthetisch hergestellte Mittel zu ersetzen.

Die wirksamsten Bestandteile des *Secale cornutum* sind das p-Oxyphenyläthylamin, das Beta-Imidazolyläthylamin¹⁾ und das Ergotoxin, über deren Herstellungsweise und Wirkung ich hier hinweggehen will.

Anfänglich wurden die Versuche nur mit einer dieser aus Mutterkorn isolierten Substanzen gemacht. Kehrler versuchte als Erster das B. J.; er sah nach Injektion desselben in zwei Fällen hochgradige Zyanose infolge vorübergehenden Atmungsstillstandes, Krämpfe und Bewußtlosigkeit auftreten und warnt dringend vor seiner Anwendung.

Ich habe mit diesem Mittel (B. J.) eine größere Anzahl Versuche gemacht, aber nie so schwere Störungen beobachtet. Vielleicht war das von Kehrler benutzte Präparat in chemischer Hinsicht nicht ganz einwandfrei. Die Versuche, die ich als Assistent der Erlanger Frauenklinik auf Veranlassung von Professor Seitz im März 1912 begann, bezweckten, das B. J. als Wehenmittel zu erproben. Wir hatten bereits einige Versuche gemacht, als der Aufsatz von Fühner erschien, in dem er das B. J. zwar nicht als den wirksamen Bestandteil des Pituitrins, aber als eine diesem pharmakologisch sehr nahestehende Substanz bezeichnet und seine Anwendung an Stelle des Pituitrins empfiehlt. Durch diese Ausführungen Fühners wurden wir erst recht in unserem Vorhaben bestärkt, das B. J. als Wehenmittel zu erproben. Das Ergebnis der Versuche war, daß das B. J. imstande ist, die Wehen zu verstärken und die Geburt zu beschleunigen, vielleicht auch eine pituitrinähnliche Wirkung hat; doch sind dazu hohe Dosen erforderlich. Zudem sind bei diesen großen Gaben die Nebenerscheinungen, Rötung des Kopfes, Erythem, Herzklopfen, Erbrechen, doch derartige, daß sie Injektionen des Mittels allein nicht zweckmäßig erscheinen lassen. Versuche, das Mittel per os im Wochenbett zu geben, zeigten, daß die Rückbildung der Gebärmutter rasch vor sich ging und Nebenwirkungen nicht auftraten. Bei dieser Darreichung war also das Mittel wohl imstande, im Puerperium das *Secale* zu ersetzen, da es ihm gleichwertige Dienste leistete. Die Beobachtungen von Koch bestätigen vollkommen meine Versuchsergebnisse.

Das Paraoxyphenyläthylamin, die zweite in Betracht kommende Mutterkorn-Base, wurde ebenfalls als Sekaleersatz versucht.

¹⁾ Der Einfachheit halber wird in der Arbeit das p-Oxyphenyläthylamin mit P. O., das Beta-Imidazolyläthylamin mit B. J. bezeichnet.

Heimann wendete das als Uteramin von der La Zyma-Gesellschaft in den Handel gebrachte P. O. in 208 Fällen in der Nachgeburtsperiode an und glaubte in ihm einen vollen Ersatz für das *Secale cornutum* zu haben. Doch auch hier mußte eine größere Menge der wirksamen Substanz — bis zu 5 mg — gegeben werden, um eine gute Wirkung zu erzielen.

Da die mit einem Mittel gewonnenen Resultate als ungenügend bezeichnet werden mußten, lag der Gedanke nahe, die wirksamsten Substanzen des Mutterkorns zu kombinieren, um so der komplexen Wirkung desselben möglichst nahe zu kommen. Das Ergotoxin konnte dabei von vornherein ausscheiden, da es die Gangrän erzeugende Substanz des *Secale* ist. Um so wichtiger war es, das gegenseitige Mengenverhältnis der beiden anderen Substanzen so zu wählen, daß die volle Sekalewirkung zustandekam, eine Einzelwirkung der Komponenten jedoch nicht vorherrschte. Es gelang mir, mit den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. systematisch eine Zusammensetzung auszuprobieren, die so wenig B. J. enthält, daß unerwünschte Nebenerscheinungen ausgeschaltet sind, die Sekalewirkung aber durch Zusammenwirken der beiden Komponenten (B. J. und P. O.) auf die Uterusmuskulatur von verschiedenen Angriffspunkten aus erzielt wird.

Bei meinen ebenfalls an der Erlanger Frauenklinik gemachten Versuchen mit der „Tenosin“ genannten Kombination probierte ich verschiedene starke Zusammensetzungen aus. Am besten erschien mir ein Präparat, welches 0,002 P. O. und 0,0003—0,0005 B. J. enthält. Bei 50 Frauen wurden nach Ausstoßung der Nachgeburt subkutane Injektionen mit Tenosin vorgenommen. Versager traten im ganzen zweimal auf (einmal bei Atonie). In den übrigen Fällen wirkte das Mittel prompt: die erste Wehe trat nach 2—5 Minuten auf, die Gebärmutter wurde steinhart, bei schlaffen Bauchdecken wölbte sie sich als eine deutlich sichtbare Kugel vor. Die erste heftige Kontraktion dauerte gut eine Minute. Nach ungefähr $\frac{1}{4}$ Stunde traten richtige Wehenpausen ein, in denen der Uterus weich wurde. Berührte man die schlafe Gebärmutter mit der Hand, so wurde sie sofort hart. Der Blutverlust war entsprechend dem guten Kontraktionszustand äußerst gering. Er betrug bis zwei Stunden nach Ausstoßung der Nachgeburt zwischen 30—50, nur viermal 100 ccm. Im Wochenbett wurde das Mittel ebenfalls mit gutem Erfolge gegeben. Von großer Wichtigkeit war es, daß nach Einspritzung des Tenosins gar keine Nebenerscheinungen, keine Rötung des Kopfes, Kopfweh, wie sie zu hohen Dosen von B. J. ergeben, auftraten. Auf Grund dieser Erfahrungen konnte ich das Tenosin als ein dem *Secale* gleichwertiges Mittel empfehlen, das sogar in einer Beziehung allen bisherigen Mutterkornpräparaten überlegen ist, nämlich in der Promptheit und Schnelligkeit seiner Wirkung.

Ähnliche Erfolge konnte auch Kroß mit Tenosin erzielen. Auch ihm fiel die leichte Reizbarkeit des Uterus der mit Tenosin behandelten Frauen und der geringe Blutverlust auf. Unter 50 Fällen fand er sechs Versager. Das Mittel wurde nach der Geburt des Kindes oder der Plazenta gegeben; eine atonische Nachblutung konnte prompt zum Stehen gebracht werden. Bei zwei Frauen wurden Nebenerscheinungen beobachtet: bei der einen trat eine leichte Rötung des Kopfes, bei der anderen leichtes Kopfweh auf. Auch im Wochenbett und bei der Abortbehandlung leistete ihm das Mittel gute Dienste.

Zimmermann konnte die „volle Sekalewirkung“ des Mittels bestätigen. Ueber die Zahl der behandelten Fälle sind in seiner Arbeit keine Angaben vorhanden. Er hatte zwei Versager, einmal bei einer Atonie, bei der aber auch *Secale* keinen befriedigenden Erfolg brachte. Seine Patientinnen vertrugen das Mittel gut; nur in wenigen Fällen klagten die Frauen über Kopfschmerzen, einmal trat Uebelkeit und Erbrechen auf, doch war das Wohlbefinden nach dem Erbrechen sofort wiederhergestellt. Der Blutdruck wurde nach seinen Erfahrungen nur in geringem Grade beeinflusst, und zwar im Sinne einer geringen Blutdrucksenkung. Ich persönlich konnte eine solche nie bemerken, obwohl ich anfänglich mit einer um die Hälfte stärkeren Dosis des blutdrucksenkenden B. J. (0,001 B. J. mit 0,002 P. O.) Untersuchungen darüber anstellte. Im übrigen ist ja bekannt, daß die Resultate der Blutdruckversuche am Menschen auch bei Verwendung der besten Apparate wenig einheitlich auszufallen pflegen.

In 100 Fällen also — die Zimmermannsche Arbeit darf hier nicht mitgerechnet werden, da bei ihr die Zahlen fehlen — traten im ganzen 8 Versager auf. Diese können nicht zu schwer bewertet werden, weil wir ja beim *Secale* selbst zuweilen keinen

Erfolg sehen. Was Nebenerscheinungen betrifft, so sind solche bei dem Gebrauch des Tenosins nur in ganz seltenen Fällen und nur in leichtem Grade aufgetreten. Mir scheint, daß es nur bei Frauen mit sehr labilem Nervensystem zu solchen Symptomen kommt; trotzdem war es geboten, durch weitere Verminderung der B. J.-Menge unter Erhöhung der P. O.-Dosis noch eine Verbesserung des Tenosins anzustreben. Dementsprechende Versuche haben in der Tat ergeben, daß die gleichen therapeutischen Wirkungen erzielt werden können, wenn weniger B. J. und mehr P. O. gegeben wird. Das jetzige Tenosin enthält nur 0,0001 B. J. und 0,003 P. O. (gegen früher 0,0005 B. J. und 0,002 P. O.). Unerwünschte Nebenerscheinungen sollen bei der jetzigen Konzentration, wie ich hörte, nicht mehr beobachtet worden sein. Persönliche Erfahrungen stehen mir hierüber nicht zur Verfügung.

Den die Brauchbarkeit des synthetisch hergestellten Sekalepräparates „Tenosin“ bezeugenden Arbeiten stehen einige wenige gegenüber, die vor dessen Anwendung warnen zu müssen glauben. Inwieweit sind nun diese warnenden Stimmen berechtigt?

Kreiß hat das Tenosin intravenös in fünf Fällen injiziert. Er sah dabei schwere Allgemeinerscheinungen. Der Puls wurde klein, weich, beschleunigt, eine starke momentane Rötung des Kopfes wich einer hochgradigen Blässe, die Frauen klagten über sehr heftige, stechende Schmerzen im Kopfe und kollabierten unter bedrohlichen Erscheinungen. Er warnt deshalb vor der intravenösen Anwendung.

Demgegenüber muß festgestellt werden, daß Kreiß diese Vergiftungserscheinungen nie hätte erleben können, wenn er nur subkutan injiziert hätte. Merkwürdigerweise schreibt er sogar selbst in seiner Arbeit, daß das Mittel „ausschließlich zur subkutanen oder intramuskulären Injektion empfohlen wird“. Nach den mehr oder weniger schweren Zuständen, die auf die bloße subkutane Injektion einer großen Dosis B. J. allein entstehen, muß es direkt als ein Wagnis erscheinen, eine wenn auch noch so geringe Menge B. J. intravenös zu geben. Schließlich ist auch nicht einzusehen, warum ein Mittel intravenös injiziert werden soll, wenn es subkutan schon gute Dienste leistet, wie es z. B. Kreiß und andere für die Hypophysenextrakte empfehlen. Für den Praktiker kommen ja die intravenösen Injektionen überhaupt kaum in Frage, und erst recht nicht, wenn sie durch die subkutane mehr als gleichwertig ersetzt werden können.

Uebrigens enthält der Aufsatz von Kreiß einige Irrtümer: das Gewichtsverhältnis der beiden Basen im Tenosin ist unrichtig angegeben, nämlich 0,002 B. J. und 0,005 P. O., während in Wirklichkeit schon damals der Gehalt an B. J. wesentlich geringer war (siehe oben!). Kreiß behauptet auch, daß das P. O. im Tierversuch nur am virginellen Uterus kontrahierend wirkt. Das Gegenteil ist jedoch der Fall: P. O. bewirkt bei der Katze nur Kontraktion der graviden Gebärmutter und eine Erschlaffung des virginellen, im Gegensatz zu B. J., das sowohl den schwangeren, wie auch nicht schwangeren Uterus kontrahiert.

Rübsamen schreibt in seiner Abhandlung, die wie die von Kreiß aus der Kehlerschen Klinik stammt, daß Tenosin „im graphischen Versuch weder vor noch nach der Geburt, in Dosen von 1 ccm angewandt, irgendwelche wahrnehmbaren uterinen Effekte“ zeigte. Der beste Beweis für das Gegenteil seiner Behauptung scheint mir der, daß Kreiß trotz seiner Ablehnung des Mittels die prompte Wirkung auf den Uterus zugeibt. Seiner Angabe stehen ja außerdem noch die von anderen und mir gemachten Erfahrungen entgegen.

In der gleichen Arbeit macht Rübsamen von Versuchen Mitteilung über „E VII“, ein Kombinationspräparat der Firma Hoffmann-La Roche. Es enthält außer B. J. und P. O. noch Phenyläthylamin und Isoamylamin. Ueber das Gewichtsverhältnis der einzelnen Basen gibt Rübsamen keine Aufklärung. B. J. scheint in der Mischung in größeren Mengen vorhanden zu sein, wenigstens sind die nach Injektion von mehr als 1 ccm auftretenden Erscheinungen: Transpirieren, Herzklopfen, Hitzegefühl, Kopfschmerz, solche, wie sie B. J. hervorrufen kann. Nebenbei bemerkt, riefen intravenöse Injektionen eines nur $\frac{1}{3}$ so starken Präparates (E VIII) weit stärkere Nebenerscheinungen hervor: also ähnlich wie Kreiß es bei intravenösen Tenosineinspritzungen sah. Nach Rübsamens Versuchen scheint das Ergin trotzdem klinisch brauchbar, nicht nur in der Nachgeburtsperiode, sondern auch in der Geburt selbst. Da die Wirkung in der Nachgeburtsperiode, im Gegensatz zur Anwendung bei der Geburt, nur vorübergehend war, so ist das Mittel mehr als ein Pituitrin denn als ein Sekaleersatz anzusehen.

Mit demselben Gemisch hat Voirol Versuche gemacht. Es gelang ihm, durch Veränderungen im Verhältnis der vier Komponenten ein Optimum der Zusammensetzung zu finden, das aber vorläufig noch Fabrikgeheimnis bleiben soll (!). Es ist sehr bedauerlich, daß Voirol sich hat verleiten lassen, das Geheimnis der quantitativen Mischung der vier Aminbasen des Ergin IX genannten Präparates nicht zu lüften, sodaß es nicht möglich ist, die Wirkung des Mittels zu beurteilen, denn dazu genügt die Namensnennung der vier Sekalekörper allein nicht. Immerhin lassen die von ihm mitgeteilten Erfolge keinen Zweifel darüber, daß die Ergine imstande sind, die Gebärmutter zu heftigen, rasch einsetzenden Kontraktionen zu veranlassen. Die ersten Versuche scheinen darunter gelitten zu haben, daß die Dosis des B. J. sehr hoch war. Wenigstens muß die gelegentlich erfolgte Parese des Uterus mit schwerer postpartaler Blutung darauf zurückgeführt werden. Die Menge des B. J. wurde deshalb auf $\frac{1}{3}$ reduziert. Allerdings mußte trotzdem die rasch erreichte, aber nur kurze Zeit anhaltende Kontraktion der Gebärmutter durch Injektion von Secacornin zu einer dauernden gemacht werden.

Hier zeigt sich ein großer Unterschied gegenüber dem Tenosin, das ja gerade durch die Schnelligkeit und relative Dauer seiner Wirkung ein dem Secale gleichwertiger Ersatz ist. Bemerkenswert sind auch die Nebenerscheinungen. Sie wurden unter 105 Fällen (geburtshilflichen und gynäkologischen) 15 mal beobachtet; dabei wurde das Mittel nur intramuskulär und in einer Dosis von 1 ccm gegeben. Einmal trat Kollaps auf, viermal war der Puls irregulär, frequent oder schwach geworden. Die sonst noch beobachteten Beschwerden waren leichter Natur, Kopfschmerz, Ohrensausen, Erbrechen etc. Leider geht aus der Arbeit nicht hervor, wie weit diese Erscheinungen nur auf E IX oder die anderen Ergine zurückzuführen sind. Jedenfalls konnten von niemandem Beschwerden von solcher Stärke beim Tenosin nachgewiesen werden, wie sie beim E IX beobachtet wurden, das in seiner Wirkung, wie das von Rübsamen versuchte Präparat, mehr den Hypophysenextrakten nahekommt.

Nicht unerwähnt darf eine Arbeit von Anderes bleiben. Er hat eine Reihe von Experimenten über die Wirkung einiger Uterustonica angestellt. Von den synthetisch hergestellten Sekalepräparaten hat er das Tenosin und ein englisches Präparat („Ernutin“) geprüft. Anderes gibt zu, daß in der Tenosinkombination die Blutdruckwirkung des B. J., soweit der große Blutkreislauf in Betracht kommt, ausgeglichen ist, sodaß die Karotiskurve gerade verläuft; er bemängelt jedoch die Wirkung auf den kleinen Kreislauf, indem der Druck in der A. pulmonalis ansteigen soll, was nur eine Folge des B. J. sein kann, da das P. O. sozusagen keinen Einfluß darauf ausübt. Er meint, die nach Verabreichung von Tenosin im kleinen Kreislauf entstehenden Veränderungen entsprächen auch vollkommen denen nach alleiniger Injektion von B. J. Er glaubt deshalb trotz der bisher mit Tenosin gemachten Erfahrungen zu einem vorsichtigen Gebrauch raten zu müssen.

Die Versuche von Anderes sind sehr bemerkenswert; es muß auf Grund seiner Belege die Wirkung auf den kleinen Kreislauf als bestehend angenommen werden.¹⁾ Trotzdem glaube ich, daß Anderes zu schwarz sieht, und zwar aus folgenden Gründen:

Je schwieriger die Versuchsanordnung bei den Experimenten ist, um so unsicherer muß das Resultat werden. Anderes gibt auch selbst zu, daß die Versuchsanordnung kompliziert ist.

Sie erfordert vor allem gute Technik. Die Operation muß in etwa 20–30 Minuten soweit sein, daß man mit dem eigentlichen Versuch beginnen kann, sonst wird das Tier so stark geschädigt, daß keine einwandfreien Resultate mehr erhalten werden können.

Daß hier dem Tier schon sehr viel zugemutet wird, bis endlich der eigentliche Versuch beginnen kann, ist wohl einleuchtend.

Die Injektion war intravenös vorgenommen worden. Nun wird aber ausdrücklich nur die subkutane oder intramuskuläre Injektion für das Tenosin gefordert. Daher widersprechen die klinischen Erfolge mit diesem Präparat, bei denen nie Störungen des kleinen Kreislaufes beobachtet werden konnten, den Ergebnissen des Tierexperimentes.

Uebrigens ist die Versuchsmethodik von Cloetta-Anderes neuerdings von Prof. E. Weber²⁾ einer scharfen, wie mir scheint, aber berechtigten Kritik unterzogen worden. Danach registriert Cloettas Methode

¹⁾ Vor Kriegsbeginn begonnene experimentelle Versuche mit den Sekalebasen hoffe ich später zum Abschluss bringen zu können.

²⁾ Arch. f. Anat. Phys. 1914. Bez. näherer Angaben muß auf das Original verwiesen werden.

nur die Luftfülle der Lungen, nicht die Blutfülle derselben. Weber hat in mehreren Arbeiten festgestellt, daß B. J. die Lungengefäße — auch Affenversuche sind gemacht worden — erweitert.

Die Versuche, die Anderes vorgenommen hatte, sind überdies noch mit dem alten Tenosin (0,0005 B. J. : 0,002 P. O.) gemacht. Seit etwa April 1914 enthält das Präparat ja nur den fünften Teil B. J. (0,0001 B. J. : 0,003 P. O.). Auch mit dieser Konzentration wird sehr wahrscheinlich eine — wenn auch erheblich geringere — Blutdrucksteigerung im kleinen Kreislauf bei der Katze bei intravenöser Darreichung nachzuweisen sein, aber wohl kaum bei subkutaner. Bei der intravenösen Anwendung ist stets zu berücksichtigen, daß das Mittel, selbst wenn langsam eingespritzt wird, doch sofort in den Blutkreislauf kommt, während bei subkutaner Injektion der Uebertritt ein allmählicher ist und daher bei dieser Art der Applikation nie solche Erscheinungen beobachtet werden können wie bei der ersteren.

Ich stelle daher als erste Forderung auf, daß bei der Benutzung eines synthetisch hergestellten Sekalepräparates nur subkutan oder intramuskulär, nie aber intravenös injiziert wird. Uebrigens ist mir nicht bekannt, daß man vom Secale oder Secacornin seine intravenöse Verwendung verlangt hat. Unbedingt erforderlich ist weiterhin, daß bei der Herstellung synthetischer Präparate mit größter Sorgfalt zu Werke gegangen wird. Das Mittel muß auf das gewissenhafteste zusammengesetzt sein, es muß neben der Promptheit seiner Wirkung bei richtiger Darreichung ungefährlich sein und im besonderen die Verhältnisse des großen wie des kleinen Kreislaufes — auch bei der subkutanen Verwendung — mindestens soweit berücksichtigen, daß es ohne Schaden verwendet werden kann. Diesem Ideal scheint mir unter den bis jetzt in den Handel gebrachten Präparaten das Tenosin trotz aller dagegen erhobenen Einwürfe noch am nächsten zu kommen. Inwieweit eine weitere Vervollkommnung möglich ist, wird die rege Arbeit auf diesem Gebiet zeigen. Ob die synthetischen Sekalepräparate das Mutterkorn einmal verdrängen werden, halte auch ich mit anderen für fraglich; das ist ja auch gar nicht nötig. Beide können gut nebeneinander bestehen, wie dies ja bei Digitalis und ihren Ersatzpräparaten u. a. der Fall ist. Der große Vorzug der synthetischen Präparate wird stets bleiben: die Möglichkeit einer genauen Dosierung, die rasch eintretende und gleichmäßige Wirkung und die Entfernung schädlicher oder mindestens zur Wirkung unnötiger Bestandteile (Ballaststoffe).

Literatur: 1. Anderes, Arch. f. Gynäk. 1915 S. 1. — 2. Fühner, M. m. W. 1912 Nr. 16. — 3. Heimann, M. m. W. 1912 Nr. 25. — 4. Jaeger, Zbl. f. Gyn. 1913 Nr. 8. — 5. Jaeger, M. m. W. 1913 Nr. 31. — 6. Kehrner, M. m. W. 1912 Nr. 33 S. 1831. — 7. Koch, Zbl. f. Gyn. 1913 Nr. 16. — 8. Kreiss, Zbl. f. Gyn. 1914 Nr. 3. — 9. Krosz, Zbl. f. Gyn. 1913 Nr. 43. — 10. Rübsamen, M. m. W. 1913 Nr. 49. — 11. Voirol, Msch. f. Geburtsh. und Gyn. 41. 1915. S. 6. — 12. Zimmermann, M. m. W. 1912 Nr. 48.