Aus der Medizinischen Universitätsklinik (Geh. Med.-Rat Prof. Dr. v. Mering†) und dem Krankenhaus Bergmannstrost in Halle a. S. (Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Oberst.)

Ueber Brompräparate und Sabromin.

Von Dr. Emil Schepelmann.

Um die Wirkung verschiedener Brompräparate, ganz abgesehen von den Erfahrungen am Krankenbett, vergleichsweise beurteilen zu können, müßte man zunächst wissen, worauf der Einfluß des Broms auf das Nervensystem überhaupt beruht; davon sind wir aber noch weit entfernt. Früher sahen viele Autoren die wirksame Komponente des Bromkali im Kalium, eine Ansicht, die heute wohl völlig verlassen ist. Aber auch die Ueberzeugung, daß dem Brom der sedative Einfluß zuzuschreiben sei, führte uns in der Erkenntnis der Art der Wirkung nicht viel weiter. Einige Aufklärung brachten erst die Arbeiten von Külz, Richet, Nencki, Schoumow und neuerdings die Untersuchungen von H. v. Wyss¹⁾. Es zeigte sich, daß bei Bromzufuhr (per os oder subkutan) Brom im Blutserum, nicht in den Blutkörperchen oder in den Organen angehäuft wird. Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen unabhängig von der Arbeit des Nierenparenchyms. Während Chlor und Jod, sobald ihre Menge im Blut die Norm übersteigt, von der Niere aktiv eliminiert werden (Jod also schon

1) H. v. Wyss, Ueber die therapeutische Anwendung der Bromsalze auf experimenteller Grundlage. Medizinische Klinik 1908, No. 47.

bei Einfuhr allerkleinster Mengen), häuft sich das Brom bei entsprechender Zufuhr an und veranlaßt nun die Nieren zur Ausscheidung von Chlor, um einer Zunahme der molekularen Salzkonzentration (und des davon abhängigen osmotischen Druckes) durch Chlorverarmung des Blutes entgegenzuwirken. Bei konstanter Bromzufuhr tritt etwa am 17. Tage ein Gleichgewichtszustand zwischen Resorption von Brom aus dem Darm und Ausscheidung durch die Nieren ein; infolgedessen erfolgt von da ab kein weiteres Sinken des Chlorgehaltes (bei akuter Vergiftung von Tieren fällt der Chlorgehalt des Blutes auf $\frac{2}{3}$, bei chronischer auf $\frac{1}{3}$ des normalen ab, indem bei letzterer eine gewisse Adaption des Körpers an die Chlorverarmung eintritt).

Nach dem Ehrlichschen Verteilungsgesetz gelangen Arzneien zu denjenigen Organen, zu welchen sie am meisten Verwandtschaft haben, und entfalten hier ihre Wirkung; es wäre demnach anzunehmen, daß Brom besonders im Zentralnervensystem aufgespeichert würde, doch konnten Nencki und Schoumow bei ihren Untersuchungen über die Verteilung des Broms im Tierkörper dafür keine Stütze finden; auch v. Wyss konnte bei seinen Versuchen mit Bromsalzen keine Bromanreicherung in der Hirnsubstanz feststellen. Soviel kann man jedenfalls sagen, daß die vorliegenden Untersuchungen nicht ausreichen, um zu entscheiden, ob die Nervensubstanz, speziell das Gehirn, ein besonderes Bindungsvermögen für Brom besitzt. Indes verdient die Tatsache, daß nach Hans Meyers und Overtons Untersuchungen die narkotische Wirkung gewisser Substanzen mit ihrer Löslichkeit in Fetten und fettähnlichen Stoffen (Lezithin und Cholesterin der Nervenmasse) in Beziehung steht, im Hinblick auf gewisse organische Brompräparate, vor allem auf das Sabromin, Beachtung. Auf diesen Umstand hat, wie Bratz mitteilt, kürzlich H. Winternitz hingewiesen, um die überlegene Wirkung des Sabromins gegenüber den Bromalkalien — wenn man bei einer vergleichweisen therapeutischen Prüfung vom Bromgehalt der beiden Verbindungen ausgeht — zu erklären.

Jedenfalls spielt, das steht fest, die Chlorverarmung des Blutes bei der Bromtherapie eine große Rolle. Ja, es scheint sogar, daß durch eine chlorarme bzw. chlorfreie Diät in der Epilepsiebehandlung ein ähnlicher Erfolg erzielt werden kann wie durch Bromdarreichung, doch macht dann ein einziger Diätfehler die ganze Kur durch sofortiges Ansteigen des Chlorgehalts wieder illusorisch, während das Brom wegen der langsamen Ausscheidung einen stabileren Zustand gewährleistet. Zweckmäßig scheint bei der Behandlung der Epilepsie eine Kombination beider Methoden zu sein, indem anfangs durch kochsalzfreie Diät eine schnelle Chlorverarmung des Blutes herbeigeführt und dann durch die fortgesetzte Bromtherapie erhalten wird. Auch die experimentell festgestellte Tatsache, daß im Tierversuch bei akuten Bromvergiftungen Chlornatriuminfusionen rasche Genesung bewirken, spricht für die nahen Beziehungen zwischen Chlor- und Bromstoffwechsel.

Um eine Bromanhäufung im Blut zu erzielen, wurden früher nur anorganische Verbindungen verwendet. Anfangs Bromkalium mit einem Gehalt von 67 % Brom, dann, als das Kali als unwesentlich erkannt wurde, auch Bromnatrium mit 78 % Brom, Bromammonium mit 82 % oder das Erlenmeyersche Gemisch (2 Teile BrK + 2 Teile BrNa + 1 Teil BrNH₄) mit 74 % Brom; seltenere Verwendung fand Bromzink (71 % Brom). Die leichte Löslichkeit der Bromalkalien ist von Bedeutung für den schnellen Eintritt der Wirkung; recht oft machen sich aber üble Nebenwirkungen bemerkbar, die zuweilen die Fortsetzung der Bromsalztherapie erschweren oder vereiteln. Auch der Geschmack ist manchen Patienten so unangenehm, daß schon aus diesem Grunde von der Verordnung abgesehen werden muß. Dem Geschmack hat man früher überhaupt sehr wenig Bedeutung beigemessen; eine bittere, unangenehm schmeckende Medizin galt im Publikum als besonders wirksam. Heute sind die Patienten auch in dieser Hinsicht anspruchsvoller geworden.

Noch ein anderes Moment, das gleichfalls als ein Zeichen unserer Zeit betrachtet werden muß, darf bei der Wahl eines Heilmittels nicht mehr außer acht gelassen werden: die Bequemlichkeit der Darreichung oder, richtiger gesagt, der mit der Behandlungsmethode verknüpfte Zeitverlust. Viele Patienten

wollen ihrem Beruf nachgehen und darin möglichst wenig gestört sein; hier stößt die Verordnung von zeitraubenden Prozeduren, wie Bädern, feuchten Einpackungen, Massage, gymnastischen Übungen etc. auf Widerstand; ja ich habe Patienten gesehen, welche erklärten, nur zweimal täglich, morgens und abends, einnehmen zu können, da sie die Medizinflasche nicht zur Arbeitsstätte, wo sie sich tagsüber aufhielten, mitführen könnten, andere, denen sogar das Abzählen der Tropfen beschwerlich war. All diesen Ansprüchen wird durch die moderne Tablettenform der Arzneien (wie sie besonders in Amerika schon länger verbreitet ist) Rechnung getragen: die Tabletten können bequem in der Westentasche in einem sauberen Glasröhrchen mitgenommen und, wenn sie geschmacklos sind, nötigenfalls ohne Flüssigkeit während der Arbeit eingenommen werden.

Die letzten Jahre haben uns eine große Zahl organischer Brompräparate gebracht: Bromalbacid, Bromalin, Bromamid, Bromocoll, Bromosin, Bromural, Bromglidine, Bromipin, Sabromin u. a. Ein besonderes Interesse dürfen die bromierten Fette beanspruchen, namentlich auch wegen ihrer nahen Beziehung zu den fettähnlichen Substanzen des Zentralnervensystems. Der erste Repräsentant dieser Körper war das von H. Winternitz dargestellte Bromipin. Seiner Anwendung steht trotz guter Wirkung die ölige Beschaffenheit und der unangenehme Geschmack im Wege. In dieser Hinsicht dürfen wir das Sabromin als einen zweifellosen Fortschritt begrüßen. Nach der erfolgreichen Einführung des Sajodins in die Therapie (1906) lag es nahe, auch eine entsprechende Bromverbindung darzustellen; das dem Sajodin (C₂₂H₄₂O₂)₂Ca analoge monobrombehensaure Calcium enthielt jedoch prozentualer so wenig Brom (19 %), daß die Wirksamkeit hinter den Bromalkalien zurückstand. Anfang 1907 gelang es dann Emil Fischer und J. v. Mering, das Calciumsalz der Dibrombehensäure darzustellen, das durch Anlagerung von Brom an die Erucasäure und Ueberführung der so erhaltenen Dibrombehensäure in ihr Calciumsalz gewonnen wird. Dieses dibrombehensaure Calcium wurde, nachdem es hinreichend geprüft war, unter dem Namen Sabromin in die Therapie eingeführt.

Es stellt ein weißes, geruch- und geschmackloses, zu Tabletten komprimierbares Pulver von neutraler Reaktion mit 29,5 % Bromgehalt dar, das in Wasser unlöslich ist.

Sabromin wird im Magen, auch bei Anwesenheit sehr geringer Säuremengen, in ausreichendem Maße gespalten und erst im Darm resorbiert. Zweckmäßig gibt man es daher, um eine volle Ausnutzung zu erzielen, 1–1½ Stunden nach den Mahlzeiten, wo die Magen- und Darmverdauung im vollen Gange ist. Theoretische Ueberlegungen führen zu der Annahme, daß es sich bei seiner Spaltung und Umwandlung im Magen und Resorption im Darm als Bromfettsäure bzw. als bromfettsaures Alkali der Magenschleimhaut und Darmschleimhaut gegenüber indifferent verhält. Dem entsprechen auch die praktischen Erfahrungen beim Sabromingebrauch: es fehlen die Klagen über Appetitlosigkeit, über Druck und Völle in der Magengegend, denen wir bei den anorganischen Bromsalzen so häufig begegnen. Mit den Verhältnissen der Spaltung, Resorption und Anreicherung in den Geweben, wie sie für die jodierten und bromierten Fette namentlich von H. Winternitz¹⁾ nachgewiesen worden sind, hängt die zunächst langsam einsetzende, aber dann um so protrahiertere Wirkung zusammen. Im Urin erscheint Brom bei Sabrominzufuhr später als bei Bromkali-zufuhr und wird auch langsamer im Verlauf mehrerer Tage wieder ausgeschieden. Es hat also eine kumulierende Wirkung, die es besonders bei Epilepsie geeignet erscheinen läßt. Da Bromkali 67 %, Sabromin 30 % Brom enthält, die Dosen aber für beide annähernd die gleichen zu sein scheinen, so kann Sabromin als doppelt so wirksam angesehen werden: 1 g Sabromin entspricht 1–1½ g Bromkali.

Die ersten therapeutischen Untersuchungen über Sabromin wurden noch durch v. Mering selbst angestellt. Weitere Beobachtungen bei Neurasthenie, Hysterie, Epilepsie, Hypochondrie, Herzneurosen, nervöser Schlaflosigkeit, Affekt- und Depressionszuständen, Tic, vasomotorischer Erregbarkeit etc. liegen vor von Kallischer, Schuster, A. Eulenburg, H. Heymann u. a. Sie

1) H. Winternitz, Ueber das Verhalten von Jodfetten im Organismus und deren therapeutische Verwendung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 23.

führen sämtlich zu dem Resultat, daß Sabromin eine vorteilhafte Bereicherung unserer Arzneimittel bildet und sich durch Geschmack, gute Bekömmlichkeit, auch bei magenempfindlichen Patienten, und durch das Ausbleiben von Bromismus vor den Bromalkalien auszeichnet. Ausschließlich bei Epilepsie wurde das Sabromin in umfangreichen klinischen Versuchen von Ohl (Uchtsprünge) und Bratz (Wuhlgarten) erprobt. Bratz, der ungefähr 50 Fälle mit Sabromin behandelt hat (Sabrominverbrauch 13 kg), kommt zu dem Schluß, daß die antiepileptischen Wirkungen von 6 g Bromkali mit 4 g Sabromin erreicht werden. Es ist somit der gleiche antiepileptische Erfolg durch Sabromin mit etwa $\frac{1}{3}$ Bromzuführung erzielt worden. Von Ohl wurden 32 Patienten mit Sabromin behandelt, wobei der Gesamtverbrauch des Sabromins sich auf 7150 g stellte. Er gab in der Regel täglich 6 g, in besonders schweren Fällen 8 g. Die Beobachtungen wurden in 3 Gruppen vorgenommen:

1. bei Patienten, die als frische Fälle von Epilepsie neu in die Anstalt aufgenommen waren und möglichst noch kein Brom erhalten hatten;

2. bei Epileptikern der Anstalt, die bisher Bromalkalien erhalten und diese gut vertrugen hatten, und

3. bei Patienten, die Bromalkalien schlecht vertrugen.

Seine Schlußfolgerungen lauten:

„Das Sabromin ist geruchlos und fast geschmackfrei. Es verursacht keine gastro-intestinalen Störungen, keine Herzbeschwerden, keine Verschlechterung im psychischen Verhalten, keine Gewöhnung, kein Auftreten von Intoxikationserscheinungen, im Gegenteil eine bedeutende Besserung, ja sogar Heilung der Bromakne, die durch Gebrauch von Bromalkalien entstand. Seine Wirkung in Bezug auf Zahl und Schwere der Anfälle scheint der der Bromsalze trotz seines um über die Hälfte geringeren Bromgehaltes gleichzukommen, wenn sie auch erst langsamer und später eintritt.“

Unangenehm bei der Sabrominmedikation ist, daß es als eine in Wasser etc. unlösliche Substanz in Solutionen und per Clyma nicht gegeben werden kann.

Alles in allem genommen besitzen wir im Sabromin ein Medikament, das einen bedeutenden Fortschritt in der Epilepsiebehandlung bedeutet.“

Die von anderen Autoren bei Behandlung der Epilepsie mit Sabromin gewonnenen Erfahrungen waren mir um so wertvoller, als ich selbst kein Epileptikermaterial zur Verfügung hatte. Meine eigenen Beobachtungen am Krankenbett begannen im Herbst 1907 in der Medizinischen Klinik zu Halle, als ich noch Assistent des Geheimrats v. Mering war; später setzte ich sie im Krankenhaus Bergmannstrost in Halle (Geheimrat Oberst) fort. Ich habe Sabromin angewendet bei Neurasthenie, Hysterie, nervösen Beschwerden mancherlei Art, wie Angst, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit etc. Meine Fälle im Krankenhaus Bergmannstrost waren insofern nicht immer besonders geeignet, als ich vorwiegend mit „Gutachtern“ zu arbeiten hatte, die natürlich nicht gern eine Besserung in ihrem Befinden zugeben. — Die Wirkung des Broms ist überhaupt recht schwierig zu beurteilen, sodaß manchmal sogar die Meinung laut geworden ist, Brom sei therapeutisch unwirksam; indes sind die zweifellosen Erfolge bei Epilepsie einwandfrei, ebenso scheinen die experimentellen Untersuchungen Albertonis¹⁾, welcher direkt die Erregbarkeit des Großhirns gegen elektrische Reize vor und nach Bromkalibehandlung untersuchte, objektiv eine Herabsetzung der Erregbarkeit zu beweisen. Die Epilepsie bleibt also der beste Prüfstein für die Wirkung eines Brompräparates, und gerade deshalb erscheinen mir die Erfahrungen von Heymann, Bratz und Ohl besonders wertvoll. Im übrigen sind wir bei der Bromtherapie zumeist auf die subjektiven Angaben der Patienten angewiesen. Ein Herz- oder Fiebermittel läßt sich sicher und objektiv beurteilen; für das Sajodin bilden die Produkte der tertiären Syphilis, auch wohl die Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion einen Indikator; selbst Schlafmittel sind noch einigermaßen sachlich zu kontrollieren, wiewohl Vergleiche zwischen verschiedenen Hypnotics hinsichtlich der Dauer und Tiefe des Schlafes schon unsicher sind²⁾. Bei großen Bromdosen beobachten wir auffällige Erscheinungen, wie Herabsetzung der Gaumen- und Sehnenreflexe, Verlangsamung der geistigen Reaktionen; aber solche Dosen werden, außer etwa bei Epilepsie, nicht verwendet. Ich

verzichte daher, wie ich glaube mit gutem Grund, auf eine Mitteilung einzelner Krankengeschichten, in welchen doch immer wieder neben den Angaben der Patienten als Resultat die subjektive Anschauung des Arztes zur Geltung kommen wird. Es ist daher besser, sich aus vielen genauen und sorgfältigen Einzelbeobachtungen ein resümierendes Urteil über das betreffende Mittel zu bilden und dieses zu begründen.

Was meine Erfahrungen über Sabromin betrifft, so habe ich oben schon auf seine großen Vorzüge rein äußerer Natur hingewiesen. Die Bromwirkung trat in Dosen ein, welche den bei Bromalkalien üblichen etwa gleichkommt, aber im Bromgehalt um die Hälfte zurücksteht. Wie von anderen Sedativen und Nervinen her bekannt, trifft man auch hier Patienten, welche keine Besserung ihrer Beschwerden erkennen lassen; aber im großen und ganzen geben sie sehr bald Linderung resp. vorübergehende oder dauernde Besserung an; der Schlaf wird ruhiger oder anhaltender, auf nervöser Dyspepsie beruhender Appetitmangel wird behoben, ebenso wie unangenehme Empfindungen in den Eingeweiden, nervöse Stuhlunregelmäßigkeiten, Angstgefühl, Unruhe, Herzklopfen, Kopfschmerzen etc. Einen besonders günstigen Einfluß vom Sabromin sah ich bei den mannigfachen nervösen Erscheinungen der Alkoholiker.

Ich habe bei Patienten, denen ich Bromkali mit Erfolg gegeben hatte, plötzlich Sabromin weiter verordnet, ohne daß eine Aenderung zum Schlechten eintrat; und wo Sabromin nicht half, konnte ich durch selbst größere Bromkalidosen keinen günstigen Einfluß erzielen. Kurz, die Wirkung des Sabromins deckt sich durchaus mit der des Bromkalis, ohne jedoch dessen manchmal nicht unbeträchtliche üble Nebenwirkungen aufzuweisen; beim Sajodin wurde sogar beobachtet, daß mit ihm eine gewisse Toleranz gegen Jodkali erzeugt werden kann, sodaß sich auch bei Jod-Idiosynkrasie später wieder Jodkali verwenden läßt; es ist wahrscheinlich — und dafür sprechen die Beobachtungen von Bratz und Ohl —, daß ähnliches auch für Sabromin zutrifft; in diesem Falle könnte man nach Gewöhnung an Brom durch Sabromin bei langdauernden Kuren mit hohen Dosen, wie sie für Epilepsie erforderlich sind, später aus Sparsamkeitsrücksichten mit Bromkali fortfahren. Nur Eulenburg beobachtete einmal eine leichte Bromakne, während die anderen Autoren keinerlei Erscheinungen von Bromismus wahrnahmen, wie er bei den Bromalkalien so oft störend auftritt, als Hautjucken, Erythem, Akne, Urticaria, Kopfschmerz, Schmerzen im Kehlkopf, Hustenparoxysmen, Foetor ex ore, Trockenheit im Halse, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, Gedächtnisschwäche, Somnolenz, Delirien, Herabsetzung der Seh- und Hörfähigkeit, langsame Sprache, schwankender Gang, Zittern, Bewegungs- und Empfindungsstörungen, Erniedrigung des Blutdruckes, Abmagerung, Kachexie etc. Auch ich konnte trotz reichlichen Krankmaterials keins von diesen Symptomen beobachten. Die von mir angewandten Dosen waren im allgemeinen dreimal täglich 2 Tabletten à 0,5 g Sabromin, 1—1½ Stunden nach dem Essen; diese 3 g Sabromin entsprechen etwa 0,9 g Brom, während die übliche Dosis von 3 g Bromkali ungefähr 2 g Brom enthält. In vereinzelt Fällen habe ich jedoch auch dreimal täglich 4—6 Tabletten (= zusammen bis 9 g Sabromin = 2,7 g Brom) längere Zeit ohne üble Nebenwirkungen gegeben. Ich selbst habe des öfteren versuchsweise große Dosen von 10 Tabletten auf einmal genommen, ohne auch nur die geringsten Intoxikationserscheinungen oder unangenehme Empfindungen verspürt zu haben. Die Verordnung des Sabromins geschieht einfach in folgender Weise:

R. Tabul. Sabromin. 0,5

D. tal. dos. No. XX in Originalröhrchen,

S. dreimal tägl. 2 Tabletten 1 Stunde nach dem Essen.

R. Sabromin. in Pulv. 1,0

D. tal. dos. No. X

ad chart. cerat.

S. dreimal tägl. 1 Pulver 1 Stunde nach dem Essen.

Zusammenfassung. Das Sabromin ist geruchlos; es ist ferner geschmackfrei und unterscheidet sich dadurch nicht nur von den Bromalkalien, sondern auch von manchen anderen

¹⁾ Albertoni, Untersuchungen über die Wirkungen einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Großhirns. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie No. 15, S. 248.

²⁾ H. Winternitz, Ueber Veronalnatrium. Medizinische Klinik 1908, No. 31.

neueren Brommitteln. Gegen die Schleimhaut des Intestinaltractus verhält es sich indifferent und wird deshalb besonders gut vertragen. Durch seine Tablettenform und die Verpackung in Glasröhrchen kann es überall leicht mitgenommen werden. Wegen seiner Geschmacklosigkeit und der lockeren Beschaffenheit der Tabletten läßt es sich jederzeit bequem, event. ohne Wasser, nehmen, um so mehr, als die Tabletten von den Patienten auch anstandslos zerkaut werden können.

Als therapeutisch wirksam haben sich mir dreimal täglich 2 Tabletten (1 g), etwa 1 Stunde nach den Mahlzeiten genommen, am besten bewährt. Auch bei Steigerung der Dosen und bei lange Zeit fortgesetztem Gebrauch werden kaum je Bromintoxikationserscheinungen beobachtet. Das Indikationsgebiet und der therapeutische Wert des Sabromins entsprechen in vollem Umfang dem der Bromalkalien.

Der Preis des Präparates hält sich in mäßigen Grenzen und gestattet daher eine allgemeinere Verwendung.

Literatur: J. v. Mering, Ueber Sabromin, ein neues Brompräparat. Medizinische Klinik No. 38, 1908. — S. Kalischer, Ein neues Brompräparat. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 40. — P. Schuster, Ueber Sabromin. Neurologisches Zentralblatt 1908, No. 21. — A. Eulenburg, Ueber Sabromin. Medizinische Klinik 1908, No. 45. — H. Heymann (Freiburg i. Br.), Neuere Brompräparate in der Epilepsiebehandlung. Medizinische Klinik 1908, No. 15. — W. Ohl, Ueber Sabromin. Inauguraldissertation. Leipzig 1909. — Bratz und Schlockow. Ueber neuere Behandlungsmethoden der Epilepsie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 27.