DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

XXVII. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.

W. Lichtensteinallee 3.

W. Am Karlsbad 5.

Rabensteinplatz 2.

INHALT.

I. Ueber ein neues Baldrianpräparat. Von Prof. Dr. H. Kionka und Dr. A. Liebrecht in Jena. S. 849.

II. Aus der medizinischen Universitätsklinik in Göttingen: Zur Analyse von Bewegungsstörungen. Von Priv.-Doz. Dr. A. Bickel, Ass.-Arzt. S. 851.

III. Medizin und Seeverkehr. (Schluss.) Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. H. Curschmann in Leipzig. S. 853.

IV. Ueber die praktischen Ergebnisse der neueren Malariaforschung und einige weitere Aufgaben derselben. (Schluss.) Von Prof. Dr. Plehn, Kaiserl. Reg.-Arzt z. D. S. 855.

V. Ueber Zwerchfell. Von Dr. Levy-Dorn in Berlin. S. 858.

Fenilleton: Ueber den Sitz der Damen zu Pferde. Von Dr. M. Senator in Frankfurt a. M. S. 861.

Auswärtige Correspondenzen: Moskauer Brief. Von Dr. A. v. Hippus in Moskau. S. 862.

Standesangelegenheiten: Verhandlungen der preussischen Aerztekammern. II. Bericht für 1901. (Schluss.) Von San.-Rath Dr. Henius in Berlin. S. 862.

Nekrolog: Prof. Dr. M. v. Nencki †. Von Dr. G. Bubis in St. Petersburg. S. 863.

Kleine Mittheilungen. S. 864.

I. Ueber ein neues Baldrianpräparat (Valeriansäurediaethylamid).

Von Prof. H. Kionka und Dr. A. Liebrecht in Jena.

Die Baldrianpräparate, welche früher von den Aerzten bekanntlich sehr geschätzt wurden, haben in neuerer Zeit viel an Ansehen verloren. Es liegt dies einerseits an der — von Vielen behaupteten — Unsicherheit der Wirkung, andererseits aber auch an den einander häufig widersprechenden Angaben der Untersucher über die pharmakodynamischen Fähigkeiten des Baldrians und seiner Präparate. Die bisher hierüber angestellten Untersuchungen haben ja auch nur recht wenig Thatsächliches ergeben, und in Folge dessen ist — bedauerlicherweise — ein Theil der Aerzte geneigt, dem Baldrian überhaupt jede Wirkung abzusprechen und die zu beobachtenden Heilerfolge auf andere Momente (Suggestion — namentlich durch den Geruch —, Wirkung des heissen Wassers beim Baldrianthee) zurückzuführen. Doch trotz alledem hat der Baldrian sich ein ganz bestimmtes Anwendungsgebiet bewahrt, und namentlich die Nervenärzte würden ihn, besonders bei der Behandlung hysterischer Erkrankungen, nur ungern missen.

Der eine von uns stellte sich daher die Aufgabe, auf experimentellem Wege einmal das wesentliche der Baldrianwirkung festzustellen, sodann aber auch zu untersuchen, welchen Substanzen die Droge und die aus ihr hergestellten Präparate diese Wirkungen verdanken. Ueber den Gang dieser Untersuchungen und die dabei gewonnenen Resultate wird an anderer Stelle demnächst ausführlich berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, dass sowohl mit dem Infus der frischen Droge wie mit verschiedenen daraus isolirten, bzw. anderen diesen analogen, aber synthetisch hergestellten Präparaten am Thier ganz bestimmte, immer wiederkehrende Wirkungen erzielt wurden, welche in ihrer Gesamtheit ein Bild ergaben, das dem entsprach, was man gemeinhin „Baldrianwirkung“ nennt. Des weiteren zeigten aber diese Versuche ganz deutlich, dass die in der frischen Wurzel enthaltenen wirksamen Substanzen sehr veränderlich und leicht (schon beim Trocknen und Lagern) zersetzlich sind. Auch ein aus einer frischen Droge bereitetes Infus kann nach mehrtägigem Stehen seine Wirksamkeit eingebüsst haben. Ebenso sind die anderen aus der Droge gewonnenen Präparate: Oel, Tinkturen, Extrakt — äusserst veränderlich und daher inconstant in ihrer Wirkung. So erwiesen sich auch nach der experimentellen Untersuchung die Angaben und Klagen der Aerzte über die Unsicherheit der Wir-

kung der eingeführten Baldrianpräparate als begründet und wohl berechtigt.

Es schien uns daher einem Bedürfniss der modernen Medizin zu entsprechen, wenn wir nach einem einheitlichen chemischen Präparate suchten, das — womöglich noch im verstärkten Maasse — alle die Eigenschaften besitzt, welche die „Baldrianwirkung“ ausmachen.

Schon im Verlaufe der oben erwähnten Untersuchung waren eine Menge derartiger, eventuell in Frage kommender Substanzen, meist Abkömmlinge der Valeriansäure, geprüft worden. Wir dehnten unsere Untersuchungen noch auf weitere Substanzen, namentlich auch auf Derivate und Verbindungen der Bromvaleriansäure aus¹⁾ und glauben endlich das gesuchte Präparat im Valeriansäurediaethylamid gefunden zu haben. Dieses zeigt nämlich schon in verhältnissmässig kleinen Dosen alle die für den Baldrian charakteristischen Fähigkeiten. Besonders sind die — therapeutisch werthvollen — Nervenwirkungen höchst ausgeprägt; auch die eigenartige Beeinflussung der Psyche ist vorhanden.

Das Valeriansäurediaethylamid $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ stellt eine eigenthümlich riechende, farblose, wasserklare Flüssigkeit dar von scharf brennendem Geschmack. Es siedet bei 210°.

Die pharmakologische Prüfung dieses Präparates, welche im pharmakologischen Institut der Universität Breslau ausgeführt wurde, ergab Folgendes:

I. Kaltblüter.

Frösche (*R. fusca* und *R. esculenta*) zeigten auf Dosen von 0,01 bis 0,02 g nach ganz kurzer, vorübergehender, leichter Erregung eine schnell

¹⁾ Aus der grossen Anzahl der von uns geprüften Substanzen führen wir nur diejenigen an, welche ein gewisses pharmakologisches Interesse beanspruchen:

Infusum Valerianae,
Oleum Valerianae aethereum.

Natrium valerianicum,
Valeraldehyd,
Valeriansäuremethylester,
Valeriansäurebornylester,
Valeriansäurementholester,
Valeramid,
Chloral-Valeramid,
Valeriansäureaethylamid,
Valeriansäuredimethylamid,

Valeriansäurediaethylamid,
Valerylharnstoff,
Valerylurethan,
Valeryl-amylo-urethan,
Valerylsalicylsäure,
Valeryltetrahydrochinolin,
Valerylpiperidin.

Bromvaleramid,
Bromvaleryldiaethylamid,
Bromvaleryl-amido-Antipyrin,
Bromvalerylphenetidid.

sich entwickelnde allgemeine Lähmung. Diese war central bedingt, die Peripherie intakt. Das Herz wurde von der Lähmung nicht ergriffen, sondern schlug selbst bei tagelang bestehender sonstiger allgemeiner Lähmung weiter. Nach den kleineren Dosen wich die Lähmung wieder nach Stunden oder Tagen; die Thiere erschienen dann wieder ganz normal. Nach grossen Dosen (0,03 g und mehr) erlahmte schliesslich auch das Herz.

Durch die centrale Lähmung konnten natürlich auch bestehende Krämpfe (z. B. beim strychninisirten Frosch) — mitunter fast momentan — zum Verschwinden gebracht werden. War die angewandte Dosis eine mässige, so sah man in solchen Fällen nach Aufhören der lähmenden Wirkung des Mittels wieder die durch das Strychnin bedingte Reflexübererregbarkeit, bezw. Krämpfe auftreten.

II. Warmblüter.

Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht reagierten auf 0,25 g subkutan verabfolgt mit einer eigenthümlichen Erregung. Das Vergiftungsbild begann etwa 15 Minuten nach der Injektion mit allgemeiner Unruhe: die Thiere liefen im Käfig umher, schnupperten, leckten, putzten sich. Sie suchten an den Wänden des Käfigs in die Höhe zu klettern und machten Männchen. Manche Thiere sassen fast fortwährend in dieser Stellung, die sie auch auf Anrufen etc. beibehielten. Sie waren sehr lebhaft und interessierten sich für alles, was im Zimmer vorging. Die Löffel wurden stets aufgerichtet gehalten, dabei zeigte sich meist ein lebhaftes Spiel in dem Füllungszustand der Löffelgefässe. Gewöhnlich waren sie maximal verengt, doch trat mitunter ganz plötzlich eine starke Erweiterung und Blutfüllung auf, welche sofort wieder der Gefässverengung wich.

Katzen und Hunde zeigten denselben Erregungszustand. Namentlich erstere wurden sehr lebhaft. Sie sprangen im Käfig herum, manchmal auch an die Decke desselben, an deren Gitterstäben sie sich festklammerten und daran herumkletterten.

Diese Erregung kam nicht (auch bei Katzen nicht) auf dem Wege des Geruchsinnes zu Stande (vergleiche die eigenthümliche häufig zitierte Wirkung des Baldriangeruches auf Katzen), wie durch besondere, zur Entscheidung dieser Frage angestellte Versuche erwiesen wurde.

Die Reflexe sind während des Erregungszustandes nicht gesteigert, vielleicht sogar — soweit bei derartig aufgeregt Thieren von einer exakten Reflexprüfung die Rede sein kann — etwas gegenüber der Norm verringert.

Grosse Dosen (0,75 g bei einem 2½ kg schweren Kaninchen) riefen nach lebhafter Unruhe, die bald in starken Bewegungsdrang überging, heftige Krämpfe aller Arten hervor. Bald war es ein allgemeines Zittern, dann Laufbewegungen, Manegebewegungen, ferner lokalisierte Krämpfe, z. B. der Gesichtsmuskeln u. a., Kaubewegungen, dann Nickbewegungen, Strampeln der vorderen Extremitäten. Diese verschiedenen Krämpfe, welche 10, 15 Minuten, ohne aufzuhören, anhalten, werden zuweilen von allgemeinen Zuckungen, die sich über den ganzen Körper erstrecken, unterbrochen. Stets sind es klonische, niemals tonische Krämpfe. Die Reflexe scheinen erhalten, doch lassen sich die Krämpfe nicht reflektorisch auslösen (also keine Reflexkrämpfe wie bei Strychnin). Die Athmung steht während der Krämpfe niemals; im Gegentheil besteht fortwährend heftige Dyspnoë. — Die Herzthätigkeit ist stürmisch. Nach einiger Zeit tritt allgemeine Erschöpfung ein, die Herzaktion erlahmt, und es erfolgt der Tod. — Die Sektion zeigt nur Hyperämie der Lungen, Lungenödem, also nichts Charakteristisches.

Das Verhalten der Cirkulation wurde in besonderen Versuchen am Kymographion studiert: Nach kleineren Dosen, welche nur die oben geschilderte Erregung hervorruft, ist der Blutdruck gegenüber der Norm ein wenig erhöht. Diese Blutdrucksteigerung hält — auch nach etwas höheren Dosen — lange Zeit (stundenlang) an. Nach grossen, eventuell tödtlichen Dosen beginnt der Druck nach vorübergehender Steigung zu sinken, hält sich aber auch dann noch lange Zeit in einer bestimmten Höhe, etwas unter der Norm, um erst zum Schluss ziemlich rasch zur Nulllinie abzusinken. Während des Stadiums des sinkenden Drucks sieht man fast regelmässig ein eigenthümliches Verhalten der Blutdruckkurve. Der Druck sinkt nämlich in ganz regelmässigen Intervallen, um dann wieder auf die alte Höhe zu steigen. Die Kurve weist alsdann Wellen von ganz gleicher Länge auf. Bei weiterem Fortschreiten der Vergiftung und weiterem Sinken des Drucks werden diese Wellen immer kürzer, und schliesslich bei ganz tief gesunkenem Blutdruck zeigt das Aussehen der Kurve das Bild des Pulsus bigeminus.

Ebenso wie alle ester- und aldehydartigen Substanzen der Fettsäurereihe scheint das Präparat unter gewissen Bedingungen eine — allerdings sehr geringe — Wirkung auf Blut und Protoplasma auszuüben. Wir haben hiervon niemals etwas nach der Darreichung — auch sehr grosser Dosen — per os wahrnehmen können. Jedoch gelang es, nach sehr häufig (12–15 mal) wiederholter subkutaner Injektion von 0,25 g-Dosen bei Kaninchen schliesslich durch die Ausspülmethode spärliche Gefässverlegungen in den Lungen und auch leichte Veränderungen in den parenchymatösen Organen nachzuweisen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.

Die Wirkungen des Präparats erstrecken sich:

1. Auf die Psyche. Hierauf und nicht auf eine Steigerung der Reflexempfindlichkeit ist die oben geschilderte „Erregung“ zurückzuführen.

2. Auf das Centralnervensystem. Diese Wirkung besteht in einer anfänglichen Erregung (Reflexübererregbarkeit, angedeutet beim Kaltblüter — Zuckungen und Krampfbewegungen beim Warmblüter) und folgender allgemeiner Lähmung, welche sich nicht, oder wenigstens erst sehr spät auf das Herz erstreckt. Die Lähmung ist nur beim Kaltblüter zu sehen; der Warmblüter stirbt bereits während des ersten Stadiums.

3. Auf die Cirkulation. Das Herz bleibt beim Kaltblüter fast vollkommen intakt; auch beim Warmblüter leistet es lange Widerstand und erliegt erst spät den in Folge der Krämpfe an dasselbe gestellten stark vermehrten Ansprüchen. Hingegen sieht man schon frühzeitig eine Einwirkung auf die Vasomotion. Als auf einer Reizung der Vasoconstrictoren und einer Verengung der peripheren Gefässe (am Kaninchenlöffel direkt wahrnehmbar) beruhend ist die zwar geringe, aber regelmässig zu constatirende Blutdrucksteigerung anzusehen. Später, und zwar zunächst vorübergehend in regelmässigen Intervallen (Spiel der Löffelgefässe — Wellen der Blutdruckkurve) tritt eine Erweiterung der peripheren Gefässe und Blutüberfüllung namentlich der inneren Organe auf, und dadurch wird (vielleicht auch sogleich durch die nach grossen Dosen jetzt schon beginnende Erlahmung des Herzens) der Blutdruck erniedrigt.

4. Auf Blut und Protoplasma. Diese Wirkung ist nur nach subkutaner Darreichung wahrzunehmen und nur sehr geringfügig.

Die Athmung scheint direkt nicht beeinflusst zu werden.

Die Reflexthätigkeit ist beim Warmblüter in ihrer Empfindsamkeit niemals gesteigert, vielleicht nach kleinen Dosen etwas verringert.

Zu erwähnen sind noch einige örtliche Wirkungen des Präparates:

In unverdünntem Zustande in den Mund gebracht, ruft es ein äusserst scharfes Brennen und das Gefühl des Anschwellens der Schleimhäute hervor, sodass ein Herunterschlucken nicht möglich ist. Dieses unangenehme Gefühl hält auch nach baldiger Beseitigung des Präparates ziemlich lange an, indessen ist objektiv an den betroffenen Schleimhäuten weder eine Röthung noch eine Schwellung wahrzunehmen. Auch nach subkutaner Einverleibung des unverdünnten Präparates bei Thieren wurde nur eine sehr leichte entzündliche Reizung des Unterhautzellgewebes wahrgenommen.

In Verdünnung (z. B. 4%ige wässrige Lösung) lässt sich das Präparat ohne Beschwerden herunterschlucken. Man empfindet alsdann nur den nicht gerade angenehmen, eigenartigen, an Obst oder Fenchel oder Baldrian erinnernden Geschmack. Dieser lässt sich jedoch durch Zusatz eines Bitterstoffes verdecken. (Das Präparat wurde daher in der ersten Zeit den Patienten mit Tinctura Gentianae und Spiritus versetzt tropfenweise in einem Esslöffel Wasser verabreicht.)

Viel störender als der Geschmack ist jedoch der Geruch des Präparates, bezw. seiner Lösungen. An sich ist dieser nicht einmal unangenehm. Indessen verändert sich das Präparat in fein vertheiltem Zustande (z. B. wenn vertropft oder vergossen oder in dem im Arzneiglase zurückbleibenden Restchen) zu einer höchst unangenehm riechenden Verbindung. (Ein fortdauernder Gebrauch des Präparates in nicht verschlossener Form ist daher nicht rathsam, und wir sind deshalb, nachdem die für den Menschen nothwendigen Dosen festgestellt waren, zur Verabfolgung in zugeschmolzenen Gelatine kapseln übergegangen.)

Nach dem Ergebniss der pharmakologischen Untersuchung erschien dieses Präparat wegen seiner Wirkung, die es schon in kleinen Dosen auf die Psyche, das Centralnervensystem und vor allem auf die Vasoconstrictoren ausübt, therapeutisch wohl verwendbar. Und da lebenswichtige Funktionen, namentlich bei der Darreichung per os erst nach sehr grossen Dosen ergriffen werden, eine Ueberdosierung demnach so leicht nicht zu fürchten ist, so schritten wir unbedenklich zur Prüfung der Brauchbarkeit des Präparates am Krankenbette.

Die ersten bezüglichen Versuche wurden angestellt in der medizinischen Universitätsklinik (Geheimrath Prof. Kast) und der Universitäts-Frauenklinik (Geheimrath Prof. Küstner) in Breslau und in der Frauenabtheilung des Elisabethinerinnen-Krankenhauses in Breslau (Prof. Pfannenstiel). Später wurde das Mittel auch noch in anderen Kliniken und Krankenhäusern in Breslau und Berlin geprüft sowie von einer Anzahl von Aerzten (von Herrn Geheimrath Prof. Eulenburg, Prof. G. Klemperer u. a.) in ihrer Privatpraxis verwandt. Die Anwendung geschah (mit Ausnahme der allerersten Versuche) in Gelatine kapseln, welche 0,125 g Substanz neben der gleichen Menge Hammeltalg enthielten. In der ersten Zeit wurde statt des Hammeltalgs Olivenöl verwandt. Jedoch erwies sich dies als unzweckmässig. Schloss einmal eine

Kapsel nicht vollständig (was doch gelegentlich einmal vorkam), so wurde diese sowie die sämtlichen anderen in derselben Verpackung befindlichen Kapseln von dem aussickernden Präparat äusserlich benetzt, und die Kapseln riefen dann — abgesehen von dem unangenehmen Geruche — beim Herunterschlucken das oben geschilderte Gefühl des Brennens im Halse und Magen hervor. Nachdem das Olivenöl durch Hammeltalg ersetzt wird, ein Auslaufen der Kapseln also unmöglich ist, tritt diese Unannehmlichkeit nicht mehr auf.

Im ganzen wurden bisher schon mehr als 100 Patienten mit dem Präparat behandelt. Die Kapseln wurden — abgesehen von den eben erwähnten Fällen — stets gern genommen. Das zuweilen einige Zeit nach dem Einnehmen auftretende Aufstossen, das als „fenchelartig“ oder „obstartig“ geschildert wird, ist weiter nicht unangenehm. Irgendwelche „Nebenwirkungen“ wurden bisher sonst nicht beobachtet, selbst nicht in einigen Fällen, in denen sehr grosse Mengen (8—10 Kapseln auf einmal, oder dreimal täglich 6 Kapseln) genommen wurden.

Weitaus in den meisten der mit dem Präparat behandelten Fälle wurde von den Aerzten über therapeutische Erfolge berichtet. Am besten bewährte sich das Präparat:

1. Bei Hysterie, selbst schweren Grades, auch Hysteria virilis. In einzelnen Fällen bestanden gleichzeitig schwere Herzfehler, sodass die objektiv wahrnehmbare Besserung (resp. Heilung) der Hysterie ein wesentlicher Heileffekt war. Wiederholt liess sich der erzielte Heilerfolg auch durch objektive Beobachtungen feststellen. Hieran schliessen sich einige Fälle von Neurasthenie und Hypochondrie, bei denen gleichfalls deutliche Besserungen gesehen wurden.

2. Bei traumatischen Neurosen, namentlich den auf Störungen in der Gefässinnervation beruhenden Krankheitserscheinungen.

3. Bei gewissen wohl durch die gleiche primäre Schädigung verursachten Formen von Hemikranie und Neuralgien, z. B. Ischias. Auch einzelne Fälle von Flimmerskotom wurden mit gutem Erfolge behandelt.

Besonders interessant erscheint folgender Fall: Ein 24 Jahre alter Student der Rechte litt seit vielen Jahren an schweren, periodenweise auftretenden Anfällen von Flimmerskotom. Während dieser wochenlang andauernden Anfallsperioden bestanden fast ununterbrochen die heftigsten Kopfschmerzen, welche den Patienten völlig arbeitsunfähig machten. Derselbe hatte schon eine sehr grosse Zahl von Medikamenten (wie Antipyrin, Phenacetin, auch Baldriantinktur u. a.) ohne jeden Erfolg gebraucht. Er erhielt, als eine neue Anfallsperiode einsetzte, die Kapseln, von denen er zu Beginn des nächsten Anfalles 6—8 Stück auf einmal nahm. Die nachfolgenden Kopfschmerzen waren erheblich geringer als sonst. Von nun an nahm er dreimal täglich 2 bis 3 Kapseln. Die Anfälle blieben weg und stellten sich erst wieder einige Tage nach dem Aussetzen der Medikation ein. In gleicher Weise wie das erste Mal wurden noch ein zweites und drittes Mal durch die sofort wieder begonnene Valyltherapie weitere Anfälle verhindert. Patient wurde so in den Stand gesetzt, seine Examensarbeiten fertigzustellen.

4. Bei Störungen während der Menstruation. Hier wurden die Blutwallungen und Schmerzen im Unterleibe, fast regelmässig auch die bestehenden Kopfschmerzen beseitigt, mitunter auch die Blutungen verringert.

5. Bei Beschwerden während des Klimakteriums (Ausfallerscheinungen) und während der Gravidität (Wallungen). Fliegende Hitze, Wallungen und Herzklopfen wurden auch bei Patientinnen mit normaler Menstruation beseitigt.

Nach allen diesen bisher vorliegenden Erfahrungen glauben wir das Valeriansäurediaethylamid zur weiteren Prüfung bei den genannten oder ähnlichen Krankheitsformen empfehlen zu dürfen. Es liegt in der Natur der Erkrankungen, dass ein für diese Behandlung geeignetes Material nur spärlich in der Hospitalpraxis zu finden ist. Dagegen bietet die private Praxis eine Menge geeigneter Fälle dar, wie die Berichte der wenigen Aerzte, welche das Präparat bisher bei ihren Privatpatienten versucht haben, ergeben.

Das Präparat, welches unter dem Namen „Valyl“ von den Höchster Farbwerken dargestellt wird, ist im Handel nur in Gelatinekapseln (zu 0,125 g mit der gleichen Menge Sebum ovile) eingeschlossen erhältlich. Man giebt von diesen Kapseln dreimal täglich 2—3 Stück, in hartnäckigen Fällen mehr: 4—6 Stück.