II. Aus dem medicinisch-chemischen Laboratorium der Universität Freiburg.

Zur Theorie der hypnotischen Wirkung der Sulfone.

Von Dr. med. W. Morro.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung gewisser Körper ein bedeutungsvoller Zusammenhang besteht. Was die Gruppe der Hypnotica betrifft, so ist ein solcher Zusammenhang für die Alkohole und Sulfone aufgedeckt worden.

Bezüglich der Alkohole fanden Schneegans und v. Mering¹⁾, dass die primären Alkohole weniger narkotisch wirken als die secundären und die secundären weniger als die tertiären; und weiter, dass bei den tertiären Alkoholen die Wirkung abhängig ist von der Art der Alkoholradicale, welche mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbunden sind. Ist nur das Radical Methyl vertreten, so ist die Wirkung eine relativ schwache, grösser ist sie, wenn ein Aethyl eintritt, und nimmt zu mit der Anzahl der mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbundenen Aethylgruppen. Zum Beispiel wirkt Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat)

schneller und intensiver als das dreifach methylierte Carbinol

und andererseits wieder schwächer als das Triäthylcarbinol

in dem das tertiäre Kohlenstoffatom mit drei Aethylgruppen verbunden ist.

Für die Sulfone ist von Baumann und Kast²⁾ auf Grund zahlreicher Beobachtungen ein gleicher Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung nachgewiesen worden. Genannte Autoren fanden, dass Disulfone, welche Methylgruppen enthielten, nur wenig oder ganz unwirksam waren, dagegen Disulfone mit Aethylgruppen im Molecül eine intensiv schlafserzeugende Wirkung besaßen, so zwar, dass die Intensität der Wirkung proportional war der Zahl der in ihnen vorhandenen Aethylgruppen. Ganz besonders betonen Baumann und Kast noch, dass bei der Wirkung der Disulfone die Gruppe SO₂ als solche nicht in Betracht kommt und dass die tertiär oder quaternär an Kohlenstoff gebundenen Aethylsulfongruppen (SO₂C₂H₅) je einer in gleicher Kohlenstoffbindung befindlichen Aethylgruppe äquivalent sind.

Des weiteren konnten Baumann und Kast constatiren, dass die Unwirksamkeit der methylierten Sulfone auf ihrer Resistenz dem Stoffwechsel gegenüber beruhte, derart, dass dieselben den Organismus ganz oder doch zum grössten Theil unzerstört passirten; während die wirksamen, Aethylgruppen enthaltenden Disulfone nahezu völlig vom Stoffwechsel zerlegt wurden.

Von dieser Gesetzmässigkeit schien nur ein Disulfon, das Dimethylsulfondimethylmethan

eine Ausnahme zu machen. Dieses Disulfon war, wie verschiedene Versuche an Thieren und Menschen lehrten, selbst in den ausserordentlich hohen Dosen von 6 und 8 g gänzlich unwirksam. Trotzdem gelang es damals nicht, das unveränderte Disulfon im Harn wieder zu entdecken.

Um diesen Widerspruch aufzuklären, lag es nahe, mit einer verbesserten Methode diese für die Theorie der Wirkung der Sulfone principiell wichtige Frage von neuem zu untersuchen. Eine solche Methode ist in meiner Arbeit: „Zur Wirkung von Sulfonal, Trional und Tetronal“³⁾ ausführlich geschildert worden. Es wurde gezeigt, dass es mit dem genannten Verfahren gelingt, Milligramme von Sulfonal oder Trional im Harn sicher zu erkennen und die Sulfone in ganz reinem Zustande aus dem Harn abzuschcheiden.

Bei Wiederholung der Versuche von Baumann und Kast gelang es in der That den Beweis zu führen, dass das Dimethylsulfondimethylmethan den Organismus zum grossen Theil unverändert passirt, wodurch die Thatsache, dass es ganz unwirksam ist, ohne weiteres erklärt wird.

Ich nahm an zwei aufeinander folgenden Tagen je 2 g Dimethylsulfondimethylmethan, ohne dass auch nur eine Spur von Wirkung sich gezeigt hätte. Aus dem Urin, welcher an beiden Tagen gesammelt und verarbeitet wurde, konnten 0,84 g chemisch reines Dimethylsulfondimethylmethan vom Schmelzpunkte 118° wiedergewonnen werden. Dabei ist zu bemerken, dass der Harn auch an den nachfolgenden Tagen noch Disulfon enthielt und dass bei der Verarbeitung der Harn nicht sechsmal (l. c.), sondern nur viermal mit Aether aufgeschüttelt wurde, wobei ein Theil des Disulfons verloren ging.

Somit ist die Richtigkeit jener von Baumann und Kast bezüglich des Verhaltens der Sulfone aufgestellten Sätze ausnahmslos bewiesen: dass nämlich die hypnotische Wirkung der Sulfone, welche in erster Linie durch die Zahl der in ihrem Molecül enthaltenen Aethylgruppen bedingt wird, ausserdem wesentlich abhängig ist von dem Grade der Zerlegung, welcher die Molecüle der verschiedenen Sulfone im Stoffwechsel anheimfallen.

Der enorme Unterschied in der Wirksamkeit der methylierten und der äthylirten Sulfone ist also in letzter Linie dadurch bedingt, dass die Aethylgruppen dieser Körper durch den Stoffwechsel leichter angreifbar sind als die Methylgruppen.

Dass in der Reihe der äthylirten Sulfone die Art und Weise der Wirkung der einzelnen Körper im engsten Zusammenhange mit dem Verhalten der Sulfone im Stoffwechsel steht, habe ich schon in meiner früheren Mittheilung dargelegt.

Es wurde gezeigt, dass das Trional im Stoffwechsel auch nach wochenlanger Darreichung völlig verschwindet, während Sulfonal und Tetronal nicht vollkommen zerlegt und langsam eliminirt werden. Diese Thatsache erklärt in der einfachsten Weise die allgemein anerkannte Erfahrung, dass die Wirkung des Trionals, welche schneller einsetzt als die des Sulfonals, in einer bestimmten Zeit rascher und vollständiger abläuft, als es beim Sulfonal und Tetronal der Fall ist, und dass beim Trional — bei richtiger Dosirung — störende Nebenwirkungen, vor allem eine postponirende Wirkung, so gut wie ganz ausgeschlossen sind.

¹⁾ Therapeutische Monatshefte 1892, Juli.

²⁾ Baumann und Kast, Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. Zeitschrift für physiol. Chemie Band XIV, 52.

³⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift 1894, No. 34.