No. 14.

Berlin, den 2. April 1908.

34. Jahrgang.

Ueber die modernen Schlafmittel im Hinblick auf die Beziehungen zwischen ihrem chemischen Aufbau und ihrer Wirkung.¹⁾

Von Prof. Dr. H. Thoms, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität in Berlin.

M. H.! Der freundlichen Aufforderung Ihres geehrten Vorstandes, einen Vortrag zu halten über die modernen Schlafmittel im Hinblick auf die Beziehungen zwischen ihrem chemischen Aufbau und ihrer Wirkung, bin ich um so lieber gefolgt, als dafür Sorge getragen wurde, daß im Anschluß an meine Ausführungen das gleiche Gebiet auch in klinischer Hinsicht eine Erörterung findet. Das Zusammenwirken von Kliniker, pharmazeutischem Chemiker und Pharmakologen zum Zwecke der Wertfeststellung neuerer Arzneimittel kann, wenn es völlig unbeeinflusst von anderen Faktoren geschieht, nicht hoch genug veranschlagt werden und ist — sehr zum Schaden des Fortschrittes der Wissenschaft — nur allzu lange vernachlässigt worden. Der Kliniker sollte sich der wertvollen Mitwirkung und Ergänzung durch den pharmazeutischen Chemiker und Pharmakologen auf dem Gebiete der Prüfung der Arzneimittel nicht in einer Zeit entziehen, in welcher man beginnt, Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmako-therapeutischer Wirkung zu sammeln.

Nur mühsam können hier Erfolge erzielt werden, aber mit jedem Schritt, den wir vorwärts uns bewegen, werden wir uns von dem Zustande eines selbstgefälligen Behagens entfernen. Wir glaubten lange Zeit hindurch der Wissenschaft Genüge geleistet zu haben, wenn wir lediglich auf Grund von Beobachtungen und Erfahrungen über die Wirkungsweise der Arzneimittel und ihre Dosierung uns eine Vorstellung bildeten. Wir fangen aber jetzt an, intensiver nach dem Warum der Wirkung zu fragen; wir wollen ergründen, sind es chemische oder physikalische Einflüsse oder Veränderungen, die sich bei der Darreichung der Arzneimittel im Organismus vollziehen und die diesen so beeinflussen, daß anormale Zustände beseitigt werden oder deren Entwicklung aufgehalten wird. Wir sind in eine systematische Durchforschung der auf synthetischem Wege dargestellten und im lebenden Organismus bestimmte Wirkungen auslösenden chemischen Stoffe einge-

treten, studieren die Veränderungen, welche die chemischen Verbindungen durch Einfügung oder Ausschaltung bestimmter chemischer Gruppen erleiden, und eben so die Wege zu einer wirklich wissenschaftlichen Arzneimittellehre. Was in dieser Hinsicht auf dem Gebiete der modernen Schlafmittel bereits erreicht worden ist und welche praktischen Schlussfolgerungen der ordinierende Arzt daraus ziehen kann, soll uns heute hier beschäftigen.

Da sei denn gleich vorweg bemerkt, daß wir die Frage, welche Eigenschaft der Schlafmittel deren narkotische Wirkung bedingt, noch ebenso unvollkommen beantworten können wie diejenige nach den Ursachen des natürlichen Schlafes überhaupt. Sind es chemische Wirkungen, die den natürlichen Schlaf hervorrufen, oder ist dieser die Folge physikalischer Vorgänge? Die Annahme, daß sich während des wachen Zustandes bestimmte Produkte des Stoffwechsels, sogenannte Ermüdungsstoffe, bilden und den Schlaf verursachen, ist doch bisher noch zu wenig experimentell gestützt, als daß man dieser Annahme eine andere Bedeutung als die einer Hypothese beilegen könnte.

Jedenfalls hat die Beobachtung gelehrt, daß beim Schlaf eine Erweiterung der Gefäße in den meisten Organen eintritt mit Ausnahme der Gehirngefäße, welche kontrahiert werden. Daraus hat Brunton als Vorbedingungen für das Eintreten des Schlafes die Sätze abgeleitet:

1. Der Blutzufluß zum Gehirn muß so viel wie möglich verhindert werden, was dadurch geschehen kann, daß man ihn ableitet oder die Herztätigkeit beruhigt, und 2. die funktionelle Tätigkeit des Gehirns muß herabgesetzt werden. Hiermit im Einklang steht auch die Tatsache, daß die exzitierenden Mittel den Blutdruck steigern, die schlafbringenden ihn herabsetzen.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft der schlafbringenden chemischen Mittel hat Hans Meyer (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1899, Bd. 42, S. 190) aufgefunden. Er hält die narkotische Wirkung der Schlafmittel für eine Funktion ihrer Fettlöslichkeit. Hans Meyer formuliert seine auf praktische Versuche sich stützenden Ansichten wie folgt:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene

¹⁾ Referat, erstattet im Verein für innere Medizin am 17. Februar 1908. (S. die Diskussion No. 10, S. 440 und diese Nummer S. 618.)

fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narcotica muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits; mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Auf Veranlassung von Hans Meyer hat Fritz Baum (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1899, Bd. 42, S. 119) eine Tabelle veröffentlicht, welche beweist, daß mit dem Wachsen oder Abnehmen des Teilungskoeffizienten, der aus der Verteilung des betreffenden Narcoticums in einem Gemisch von Oel (Olivöl) und Wasser beim Schütteln einer wäßrigen Lösung der Substanz mit Oel ermittelt wurde, auch die Stärke der pharmakologischen Wirkung variiert, indem die stärksten Narcotica, die also in der geringsten wirksamen Molekularkonzentration Narkose hervorrufen, auch den größten Teilungskoeffizienten besitzen. Mit der Auffindung dieser interessanten Tatsache ist wenigstens soviel gewonnen, daß bei einem neuen chemischen Individuum, hinsichtlich seiner Verwendbarkeit als Schlafmittel, durch die Feststellung des Verhältnisses zwischen Wasser- und Fettlöslichkeit die Wirkungsgröße des neuen Produktes als Narcoticum festgestellt werden kann.

In jüngster Zeit hat in einer Arbeit des physiologischen Instituts der Universität Zürich Rudolf Höber (Pflügers Archiv der Physiologie 1907, Bd. 120, S. 492—516) darauf hingewiesen, daß bei der Darreichung der Narcotica der zur normalen Erregung gehörige Kolloidprozeß gehemmt werde, und es sei anzunehmen, daß dieser Kolloidprozeß sich im Lecithin abspiele. Narkose beruhe demnach auf Ansammlung lipoidlöslicher Substanz im lipoiden Lecithin bis zu einer bestimmten Konzentration und Sistierung des sich normalerweise bei der Erregung dort abspielenden Kolloidvorganges durch diese Substanz.

Eine befriedigende Erklärung für die chemischen oder physikalischen Vorgänge, die durch die Narcotica im Organismus hervorgerufen werden, gibt diese Deutung nicht.

Berücksichtigt man, daß eine narkotische Wirkung von Stoffen hervorgerufen werden kann, die außerordentlich verschiedenen chemischen Klassen angehören, so ist man versucht anzunehmen, daß es sich bei diesen Wirkungen tatsächlich nicht immer um chemische Reaktionen handelt. Wie anders sonst kann man es sich erklären, daß bei vielen besonders wirksamen Schlafmitteln, z. B. dem Veronal, ein großer Teil unverändert im Harn wieder erscheint. Es ist indes nicht meine Aufgabe, diese Frage an dieser Stelle weiter zu erörtern. Als Chemiker liegt mir daran, zu untersuchen, ob sich die als Narcotica neuerdings verwendeten Körper in bestimmte, gut abgrenzbare chemische Gruppen einordnen und welche Beziehungen sich zwischen den Gruppen und ihren einzelnen Individuen auffinden lassen. Bei dieser Betrachtung bitte ich, mit Rücksicht auf die mir zur Verfügung stehende kurze Zeit die als Inhalationsanästhetica verwendeten Mittel und ebenso die Gruppe des Morphiums, bzw. der Opiumalkaloide ausschalten zu dürfen.

Bei der chemischen Einteilung der modernen Schlafmittel werde ich mich im wesentlichen dem von Sigmund Fränkel in dessen „Arzneimittelsynthese“ befolgten Prinzip anschließen, nicht weil ich mit diesem in allen Stücken mich im Einklang befinde, sondern weil es von der Mehrzahl von Ihnen gekannt und auch den Vorteil besitzt, die große Anzahl der vorhandenen neueren Schlafmittel im Rahmen von wenigen, nämlich nur drei Gruppen zu betrachten.

Fränkel teilt die Narcotica ein in

I. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Halogen beruht;

II. Substanzen, deren Wirkung auf den Gehalt an Alkylgruppen zurückzuführen ist;

III. Substanzen, deren Wirkung in der Gegenwart einer Aldehyd- oder Ketongruppe zu suchen ist.

Dieses Einteilungsprinzip läßt eine scharfe Abgrenzung allerdings nicht zu, weil Körper der einen Gruppe mit solchen

einer andern oftmals kombiniert werden und dann als neue Schlafmittel erscheinen, die sowohl der einen wie der andern Gruppe eingereiht werden können.

In den folgenden Tabellen habe ich die einzelnen Schlafmittel in diese Hauptgruppen nach eigenem Ermessen und besonderer Untergruppierung eingeordnet.

I. Halogenhaltige Schlafmittel.

A. Gruppe des Chloralhydrats.

Chloralformid. Chloralose. Dormiol. Hypnal. Isopräp.

B. Halogenhaltige Säureamide.

Neuronal.

Diaethylbromacetamid.

Bromural.

α -Monobromisovalerianylharnstoff.

II. Schlafmittel, deren Wirkung auf den Gehalt an Alkylgruppen zurückzuführen ist.

A. Alkohole.

Aethylalkohol.

Amylenhydrat.

B. Methanderivate der Sulfone.

Sulfonal.

Trional.

Tetronal.

C. Substituierte Kohlensäureamide.

Derivate der Karbaminsäure.

Urethan.

Hedonal.

Derivate des Harnstoffs:

Malonylharnstoffe.

Veronal.

Propional.

III. Aldehyde und Ketone als Schlafmittel.

Acetaldehyd.

Aceton (Dimethylketon).

Paraldehyd.

Propion (Diäthylketon).

Hypnon (Acetophenon).

Der Typus für die halogenhaltigen Schlafmittel ist das Chloralhydrat. Es verdankt seine Einführung in den Arzneischatz bekanntlich einer unrichtigen theoretischen Voraussetzung Liebreichs. Er nahm an, daß das Chloral gleich seiner Spaltung in vitro mit Alkali unter Bildung von Chloroform und Ameisensäurem Salz auch im Organismus dieselbe Zersetzung erleide und daß das in statu nascendi sich bildende Chloroform nunmehr seine hypnotische Wirkung ausübe. Durch die Arbeiten v. Merings wissen wir aber, daß das Chloralhydrat im Organismus zu Trichloräthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ reduziert wird, welcher mit Glykuronsäure gepaart, als Urochloralsäure im Harn erscheint. Man wird aus dieser

Feststellung die Lehre schöpfen können, daß chemische Reaktionen in vitro keineswegs immer übertragbar sind auf die in der Wahl der Hilfsmittel und der Apparatur von uns vielfach noch ungekannte chemische Tätigkeit des Organismus. Noch ein anderes Beispiel aus der Gruppe der Schlafmittel mag die Richtigkeit dieser Behauptung erhärten. Von meinem Assistenten Dr. Zernik wurde festgestellt, daß das der Gruppe der halogenhaltigen Säureamide zugehörige Neuronal durch die Einwirkung selbst ganz geringer Mengen Alkali bereits in der Kälte eine Spaltung unter Bildung von Blausäure erfährt. Nimmt man die Spaltung in der Wärme vor und mit einem Ueberschuß an Alkalilauge, so erhält man aus 1 g Neuronal rund 0,1 g Blausäure. Im Organismus tritt aber diese Reaktion nach den angestellten Versuchen nicht ein, vielmehr verläuft die Zerlegung des Neuronal nach einer anderen, bisher noch nicht völlig aufgeklärten Richtung. Da Neuronal in Dosen von 0,5–2 g als Hypnoticum benutzt wird, so müßten sich, wenn die Spaltung des Neuronal im Organismus wie in vitro verlief, die Erscheinungen einer Blausäurevergiftung zweifellos bemerkbar machen.

An der Wirkung des Chloralhydrats als Schlafmittel ist neben derjenigen des Halogens zweifellos auch die Aldehydgruppe beteiligt, denn die hypnotische Wirkung des Chlorals verschwindet, wenn die Aldehydgruppe zu einer Carboxylgruppe oxydiert wird, sich also Trichloressigsäure bildet. Hiernach und auch auf Grund anderer Beispiele kann die Hypothese von Binz, welcher in der Abspaltung freien Halogens aus halogenhaltigen Verbindungen deren schlafherzeugende Wirkung erblickt, nicht aufrecht erhalten werden.

Vom Chloralhydrat sind, um die bei seinem Gebrauch beobachteten schädlichen Nebenwirkungen auf das Herz abzuwenden, eine beträchtliche Zahl Derivate, bzw. Kombinationen mit anderen Substanzen dargestellt und als Arzneimittel empfohlen worden. Es sei hier gedacht des von v. Mering aus Chloral und Formamid gebildeten Chloralformamids $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CHO}$, der Chloralose, eines Glukosekondensationsproduktes, des Dormiols, einer Kombination von Chloral mit dem an und für sich schon erheblich hypnotisch wirkenden Amylenhydrat, ferner des Hypnals, einer Komposition aus Chloral und Antipyrin, und endlich des Isoprals oder Trichlorisopropylalkohols, welcher durch Einwirkung von Chloral auf die Halogenmethylmagnesiumdoppelverbindungen und nachfolgende Zerlegung dieser dargestellt wird. Erhebliche Vorzüge vor dem Chloralhydrat haben sich bei der therapeutischen Verwendung der genannten oder anderer Kombinationen desselben aber nicht gezeigt.

Von den halogenhaltigen Säureamiden sind das bereits erwähnte Neuronal, ein Diäthylbromacetamid

und das Bromural, ein α -Monobromisovalerianylharnstoff, zu Bedeutung gelangt.

Die hypnotische Wirkung des Neuronal, also auch wohl entsprechend des Bromurals, hat Fuchs so zu erklären versucht, daß die physikalisch-chemische Verwandtschaft der Schlafmittel zum Großhirnrindengewebe durch die Hydroxylgruppe vermittelt wird. Die disubstituierten Säureamide würden hiernach in der Blutbahn gemäß der von den Imidoäthern abgeleiteten tautomeren Formel

reagieren.

Bei den Säureamiden Neuronal und Bromural wird zweifellos wohl auch die sedative Wirkung des Broms sich an der Wirkung beteiligen.

Die zweite Gruppe der Schlafmittel betrifft diejenigen, deren Wirkung auf den Gehalt an Alkylgruppen zurückzuführen ist. An erster Stelle steht hier der Äthylalkohol, die Verbindung, welche eine Vereinigung des Äthylrestes mit der Hydroxylgruppe repräsentiert. Von dem Äthylalkohol sind allerdings größere Dosen erforderlich, um Schlaf hervorzurufen. Man kennt aber eine Reihe anderer Äthylgruppen haltender Atomkomplexe, die schon in kleinen Dosen als Hypnotica Vortreffliches leisten. Man hat — vielleicht in übertriebener

Weise — gerade die Äthylgruppe hierfür verantwortlich gemacht.

Festgestellt wurde, daß die Kohlenwasserstoffe der Fettreihe hypnotische Eigenschaften zeigen und daß diese eine Verstärkung erfahren, wenn für Wasserstoffatome Hydroxylgruppen in das Molekül der Kohlenwasserstoffe eintreten, also Alkohole gebildet werden. Hierbei haben sich nun allgemein gültige Regeln herausgestellt. v. Mering fand, daß die tertiären Alkohole stärker wirken als sekundäre und diese wieder stärker als primäre. Mehrere Hydroxylgruppen in dem Molekül schwächen den hypnotischen Charakter derartiger Verbindungen; so äußern mehrwertige Alkohole, wie z. B. das Glycerin

keinen hypnotischen Effekt. In der Gruppe der Alkylhydroxylverbindungen verdient der tertiäre Amylalkohol, das Amylenhydrat

an erster Stelle genannt zu werden. Daß in dieser Atomgruppierung der Äthylgruppe eine die schlafmachende Wirkung verstärkende Rolle zukommt, geht daraus hervor, daß vom Trimethylkarbinol, in welchem an Stelle der Äthylgruppe des Amylenhydrats ein drittes Methylradikal sich befindet, die doppelte Dosis, nämlich 4 g. erforderlich sind, um Schlaf zu erzeugen, während vom Amylenhydrat 2 g zu diesem Zweck genügen. Die hypnotische Wirkung des Amylenhydrats kann noch gesteigert werden, wenn an Stelle der beiden andern Methylgruppen ebenfalls Äthylgruppen eingesetzt werden.

Als Äthylwirkung pflegen auch die hypnotischen Eigenschaften der Methanderivate der Sulfone, des Sulfonals, Trionals und Tetronals aufgefaßt zu werden. Und dennoch folgen hier die hinsichtlich des hypnotischen Effektes ermittelten Tatsachen nicht ganz der Theorie. Aus der Baumischen Tabelle der Teilungskoeffizienten Hans Meyers ergibt sich nämlich die interessante Tatsache, daß Trional den größten Teilungskoeffizienten, nämlich 4,46 besitzt, dann folgt Tetronal mit 4,04, während Sulfonal mit dem Koeffizienten 1,59 an letzter Stelle steht. Trional mit nur drei Äthylgruppen ist also stärker hypnotisch als Tetronal, trotzdem dieses vier Äthylgruppen enthält; erheblich schwächer als beide wirkt allerdings das Sulfonal. Immerhin geht aus dieser Versuchsreihe hervor, daß die Äthylgruppen allein nicht immer eine Verstärkung der schlafmachenden Wirkung im Gefolge haben, sondern daß — im Sinne der Hans Meyerschen Annahme — die Größe des Teilungskoeffizienten von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Hierfür lassen sich auch die Erfahrungen heranziehen, die E. Fischer und v. Mering bei ihren systematisch durchgeführten, sorgfältigen Arbeiten über die zur Gruppe der substituierten Kohlensäureamide gehörigen Malonylharnstoffe, das Veronal und Propional, gewonnen haben.

Während der Dimethylmalonylharnstoff:

als wirkungslos anzusehen ist, ist der Diäthylmalonylharnstoff, das Veronal

ein starkes Hypnoticum. Die hypnotische Wirkung ist bei dem nächst höheren Homologen, dem Dipropylmalonylharnstoff, dem Propional, intensiv gesteigert, um dann aber bei weiterer Verlängerung der Seitenketten wieder abzufallen. Das hypnotische Maximum liegt hier also nicht bei dem diäthylierten, sondern bei dem dipropylierten Malonylharnstoff. Daß bei diesen Verbindungen der Harnstoffrest an der Wirkung sich beteiligt, ist wohl zweifellos, denn auch die von dem Monamid der Kohlensäure, der Karbaminsäure, sich ableitenden Verbindungen, wie das Urethan

besitzen hypnotische Wirkungen. Bei ersterem spielt allerdings auch die Äthylgruppe wieder eine Rolle.

Mit einigen Worten sei dann schließlich noch der letzten Gruppe gedacht, der Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Aldehyd oder Keton beruht.

Die hypnotische Wirkung des Acetaldehyds $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ finden wir verstärkt bei seinem Polymeren, dem Paraldehyd. In der Reihe der schlafferzeugenden Ketone sind das Diäthylketon oder Propion $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ und das Acetophenon oder Hypnon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ zu erwähnen. Für die hypnotische Wirkung der Aldehyde wird die jener vorausgehende erregende für nachteilig gehalten, ebenso sollen die auf Ketonwirkung beruhenden Schlafmittel den auf Aethylwirkung basierenden in jeder Weise nachstehen.

Erinnern wir uns, daß allen schlafmachenden Halogenverbindungen üble Nebenwirkungen auf Herz und Respiration nachgesagt werden, berücksichtigt man, daß über schädigende Nebenwirkungen der Methanderivate der Sulfone, über Sulfonal und Trional, schon ein umfangreiches Sündenregister vorliegt, und endlich verschließt man die Augen nicht gegenüber der Tatsache, daß in der Neuzeit die Fälle sich mehren, die über ungünstige Nebenwirkungen von Veronal und Proponal, namentlich wenn sie in größeren Dosen verabreicht werden, berichten, — so sieht man sich zu dem Schlusse gedrängt, daß wir ein ideales Schlafmittel noch immer nicht besitzen. Sigmund Fränkel nennt als Desiderium dieser Gruppe „wasserlösliche Substanzen, deren Wirkung auf festgebundenen Aethylresten beruht; die Bindung müßte aber an einem dem Organismus gegenüber physiologisch ganz indifferenten Kern vorgenommen sein“.

Dieser Wunsch ist zurzeit noch nicht erfüllt, und es ist auch noch keineswegs gewiß, ob das Idealschlafmittel in der angedeuteten Richtung zu suchen sein wird. Die praktischen Aerzte werden sich daher, gut oder schlecht, mit den verfügbaren Schlafmitteln einrichten müssen. Welchem von ihnen der Vorzug zu geben sei und in welcher Dosierung, wird vielfach von der Individualität des Patienten abhängen, ebenso wie es dem Arzte überlassen bleiben muß, ob und unter welchen Bedingungen er einen Wechsel in der Darreichung von Schlafmitteln bei einem und demselben Patienten für angezeigt hält. Hierüber mich zu äußern, würde indes meine Befugnisse überschreiten. Wir werden aber Gelegenheit haben, noch heute Abend von autoritativer Seite diese Fragen erörtert zu sehen. Von einer wirklich wissenschaftlichen Deutung der Wirkung eines chemischen Schlafmittels sind wir noch weit entfernt, dennoch glaube ich durch mein Referat bewiesen zu haben, daß bereits wichtige Stützpunkte gewonnen sind, welche einiges Licht auf die Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau und dem physikalischen Verhalten der modernen Schlafmittel einerseits und ihrer Wirkung anderseits werfen.