

GMELINSche Reaktion. Die Löslichkeitsverhältnisse und das spektroskopische Verhalten des im alkoholischen Filtrate enthaltenen gelben Farbstoff entsprachen auch denen des Bilirubins. — Die Bilirubinkonzentration des Blutes betrug am Ende der Versuche 0,0005 — 0,002 %.

In der dritten Stunde des Versuches zeigte das in dem Milzhilus befindliche und ursprünglich blaß rosafarbene Fettgewebe eine blaßgelbe Verfärbung, welche Verfärbung sich beiläufig bis zum Ende der vierten Stunde steigerte, und da war das Fettgewebe schon ausgesprochen gelb¹⁾. Diese Verfärbung wird nach unserer Auffassung durch das aus dem zirkulierenden Blute im Fettgewebe deponierte Bilirubin bedingt. Wir konnten zwar durch histologische Untersuchungen weder im Fettgewebe, noch in dem Milzgewebe Gallenfarbstoff nachweisen, der Nachweis desselben stößt aber nach MINKOWSKI und NAUNYN²⁾ bei Anwesenheit von geringen Mengen auf Schwierigkeiten. Auch auf chemischem Wege vermochten wir im Fettgewebe — WHIPPLES und HOOPERS³⁾ etwas wortkarg beschriebenes Verfahren befolgend — kein Bilirubin nachzuweisen.

Nach Abschluß des Versuches untersuchten wir die Milz histologisch, hauptsächlich um zu ermitteln, wieviel und in welcher Form befindliches Eisen in ihr nachweisbar sei. Im allgemeinen fanden wir in der Milz nach dem Versuche ziemlich viel Hämosiderin. Um festzustellen, wieviel hiervon eventuell während des Versuches gebildetes Eisen sei, entfernten wir in einem Falle ein Stück der Milz vor dem Versuche mittels Thermokauters und kontrollierten auf diese Art den Eisengehalt der Milz vor und nach dem Versuche. Es ergab sich, daß die Milz bereits vor dem Versuche viel Hämosiderin enthielt, so daß wir unsere Untersuchungen nach dieser Richtung noch nicht als abgeschlossen betrachten können.

Aus unseren Versuchen geht also hervor, daß unter den beschriebenen Umständen sich in der Milz Bilirubin bildet, und zwar in ziemlich ansehnlicher Menge. Das zur Durchströmung verwendete Blut enthielt am Ende der am besten gelungenen Versuche 2 mg Bilirubin und es ist anzunehmen, daß im Milzgewebe selbst und in dem mit dem Hilus zusammenhängenden Fette vielleicht die Hälfte dieser Menge enthalten war, so daß wir die Menge des im Verlaufe von vier Stunden gebildeten Bilirubins beiläufig auf 3 mg setzen können. Nach STADELMANN⁴⁾ beträgt die Gallenpigmentproduktion des Hundes pro kg in 24 Stunden höchstens 7 mg. Somit erzeugt ein Hund von 17,5 kg (das durchschnittliche Gewicht der für unsere Versuche verwendeten Hunde) in 4 Stunden höchstens 20,4 mg Bilirubin. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen vermag daher die Milz den siebenten Teil der normalen Bilirubinproduktion hervorzubringen. Diese Fähigkeit der Milz kann beim lebenden Tiere vielleicht noch stärker sein. Wenn wir bedenken, daß außer der Milz auch andere Organe hinsichtlich der extrahepatogenen Bilirubinbildung zur Sprache kommen, so in erster Reihe die übrigen Elemente des reticulo-endothelialen Apparates (Knochenmark), ja vielleicht sogar jede Endothelzelle (WHIPPLES und HOOPERS, HIJMANS, LESHKES Versuche) so können wir jene Bilirubinmenge, welche ohne Zutun der Leber entstehen kann, nicht für eine zu vernachlässigende geringe Menge setzen. Dieser Prozeß kann besonders bei Anaemia perniciosa, beim hämolytischen Ikterus und bei Tolyulendiamin-Vergiftung von Bedeutung sein, wobei nach EPPINGERS und CHARNASS⁵⁾ Untersuchungen der Zerfall der roten Blutkörperchen und die Gallenpigmentbildung das Mehrfache, zuweilen wohl auch das Fünffache des normalen betragen kann. Da in diesen Fällen die Gallenpigmentbildung sehr groß ist, erscheint es annehmbar, daß das Gallenfarbstoffausscheidungsvermögen der Leber mit ihr nicht Schritt halten kann und ein Teil des Gallenpigmentes — unserer Ansicht nach jener Teil, welcher sich nicht in der Leber bildete, sondern nur mittels des Blutstromes derselben zu-

geführt wird, nicht zur Ausscheidung gelangt, oder nur teilweise ausgeschieden wird. Hierdurch wird die Bilirubinkonzentration im Blute erhöht und es entsteht Ikterus. Dieser Ikterus wird selbst in dem Falle, wenn wir voraussetzen, daß der größere Teil des Gallenpigmentes sich auch diesmal in der Leber bildet — vom extrahepatogenen Gallenpigment erzeugt.

Zusammenfassung: Es wird nachgewiesen, daß die überlebende Hundemilz Gallenpigment bildet, wenn sie mit defibriniertem Blute, welches Hämoglobin gelöst enthält durchströmt wird. Vor dem Versuche ist im zur Durchströmung benützten Blute Gallenpigment nicht vorhanden, am Ende der ersten Stunde enthält es das Blut in Spuren, später jedoch immer reichlicher, so daß am Ende der vierten Stunde die Diazoreaktion, sowie die Reaktionen von HAMMARSTEN und GMELIN ein positives Resultat ergeben. Auch die übrigen Eigenschaften des entstandenen Pigmentes sind jenen des Bilirubins gleich. Das im Milzhilus befindliche blaßrosafarbene Fettgewebe zeigt zu Ende des Versuches eine ausgesprochen ikterische Verfärbung. Die Menge des auf diese Weise gebildeten Bilirubins kann ungefähr den 7. Teil der durch die Leber eines Hundes von derselben Größe in derselben Zeit durchschnittlich ausgeschiedenen Bilirubinmenge erreichen.

Eine ausführliche Beschreibung unserer Experimente erscheint an anderem Orte.

KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR KRAMPFLÖSENDE WIRKUNG DER PURINDERIVATE.

Von

Dr. S. HIRSCH, Oberarzt.

Aus dem Städtischen Krankenhause Sandhof (Direktor: Professor Dr. ALWENS),
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Direktor:
Geheimrat Professor Dr. ELLINGBER).

Die Krampfbereitschaft des Organismus ist in gewissem Maße abhängig von der Altersdisposition. Während man früher dem jugendlichen Alter prädisponierende Bedeutung für die Entstehung spastischer Zustände zuschrieb, hat man neuerdings den Nachweis spastischer pathogenetischer Faktoren für eine ganze Reihe von Krankheitsbildern auch im höheren Lebensalter erbringen können. Neben zentralnervösen Schädigungen sind hier vor allem *spastische* Erscheinungen bei und infolge von *Kreislauferkrankungen* zu erwähnen, deren Wirkungsmechanismus jedoch noch vielfach ungeklärt ist. Das gilt ganz besonders für die Symptome eines Krankheitsbildes, dessen klinische und therapeutische Würdigung geradezu im umgekehrten Verhältnis steht zu seiner starken Verbreitung unter den arbeitenden Volksschichten und das unter den verschiedensten Bezeichnungen als „Marasmus“, Senium, Emphysem, Myodegeneratio cordis, neuerdings auch als „Hypertonie“ zur klinischen Beobachtung kommt. Meist steht eine *Symptomtrias* im Vordergrund, die aus einer *arteriellen Hypertonie*, *katarrhalischen bronchitischen* Erscheinungen mit *Emphysem* und Dyspnoe und mehr oder weniger ausgeprägten *Herzrhythmusstörungen* zusammengesetzt ist; daneben bestehen oft leichte Knöchelödeme. Sehr mit Recht hat neuerdings EPPINGER¹⁾ darauf hingewiesen, daß das einseitige Interesse, das in solchen Fällen von „sog. Myodegeneratio cordis“, auch in therapeutischer Hinsicht, dem Herzmotor meist zugewandt wird, durchaus nicht angebracht ist. Bei dauernder Beobachtung einer großen Anzahl solcher Kranker über längere Zeit hinaus fiel uns immer wieder die Massenhaftigkeit und Vielgestaltigkeit der vorgebrachten Klagen im Gegensatz zu dem oft sehr dürftigen objektiven Organbefunde auf. Es scheint berechtigt, eine Mehrzahl der Beschwerden auf „funktionelle“ Ursachen zurückzuführen, und zwar dürften neben Symptomen von *Gefäßschwäche spastische Zustände* in bestimmten Gefäßbezirken eine Rolle spielen. Diese Annahme wird ex juvantibus

¹⁾ In zwei Versuchen war diese Verfärbung neben geringem Bilirubingehalte des Serums gleichfalls gering.

²⁾ MINKOWSKI und NAUNYN: zit. nach EPPINGER-RANZI I. c. S. 55.

³⁾ WHIPPLE und HOOPER: I. c.

⁴⁾ STADELMANN: Der Ikterus zit. nach HAMMARSTEN: Lehrbuch der Physiol. Chem. Wiesbaden. 1914. S. 412.

⁵⁾ EPPINGER und CHARNAS: Zeitschr. f. klin. Med. 1913.

¹⁾ „Über die sogen. Myodegeneratio cordis.“ Therap. d. Gegenw. 1921. S. 87.

gestützt. Dem ärztlichen Vorgehen kommen die Wünsche der Patienten entgegen: vielfach besteht geradezu ein Hunger nach *krampflösenden* Mitteln, nach Anaesthetica¹⁾ und Narkotica. Eine überaus quälende Agrypnie, die ätiologisch meist dunkel ist, bildet oft die Brücke zur allgemeinen, im wesentlichen symptomatischen Therapie. Der Gewohnheit, solche Kranke frühzeitig lediglich mit Narkotica zu behandeln, steht eine gewisse Polypragmasie gegenüber, die auf jedes Symptom der Krankheit, die vielleicht am treffendsten als *chronische Kreislaufinsuffizienz* zu bezeichnen wäre, mit einem neuen Medikament reagiert. Die sogenannte ätiologische Therapie bleibt meist unter einseitiger Hervorkehrung der Herzsymptome auf die Digitalis beschränkt. Bei dem Bestreben, die verschiedenen Komponenten der chronischen Kreislaufinsuffizienz der alten Leute zu unterscheiden und auszuwerten, und das therapeutische Handeln den tatsächlichen Vorgängen entsprechend möglichst einheitlich zu gestalten, ergaben sich uns nun für die Anwendung der Körper der Puringruppe einige, wenn auch nicht neue, so doch bisher in der Praxis noch nicht genügend gewürdigte Gesichtspunkte.

Gegenüber der vielfachen Anwendung der Purinkörper als *Herz- und Gefäßmittel* wie als *Diuretica* hat die seit längerer Zeit bekannte Wirkung der Purinderivate auf die *Atmungsorgane* außerordentlich wenig Beachtung gefunden, und zwar sowohl von experimenteller wie von klinischer Seite aus. Die experimentelle Begründung beruht im wesentlichen auf einer Beobachtung P. TRENDLENBURGS²⁾ bei seinen Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur, wonach Coffein. natr. salicyl. in größeren Dosen einen der Alkoholwirkung ähnlichen Effekt hat. Gleichzeitig und unabhängig von diesen Versuchen konnte PAL³⁾ am decerebrierten Meeresschweinchen die Aufhebung von Bronchospasmen durch Coffein feststellen. PAL führt diese Wirkung auf eine periphere Erregung gewisser Äste des Sympathicus durch das Coffein zurück.

Noch weiter ist die therapeutische Verwertung dieser Untersuchungen zurückgeblieben; sie beschränkt sich auf gelegentliche Empfehlungen³⁾. ROMBERG⁴⁾ sieht den Nutzen des Coffeins und Theobromins bei Herzkranken im wesentlichen in der allgemeinen Anregung der Nerven und vielleicht auch der Muskeln. Er wendet die Mittel vor allem gern⁵⁾ bei initialen arteriosklerotischen Störungen mit und ohne Hochdruck an. Bei der Behandlung dyspnoischer Zustände gibt ROMBERG die Purinkörper im wesentlichen als Analeptica. Eine gewisse Sonderstellung wird nur dem Diuretin beim Asthma renale zugewiesen.

Die Grenzen der Purinkörpertherapie in der klinischen Praxis dürften im wesentlichen durch Applikations- und Dosierungsschwierigkeiten gezogen sein, ihre Fortschritte sind an die Herstellung besser löslicher Verbindungen, die man neuerdings, besonders in Frankreich, durch Allylierung⁵⁾ zu gewinnen sucht, gebunden. Die Schwerlöslichkeit der wirksamsten Derivate und die Nebenwirkungen auf die Verdauungsorgane, die den bisher in lösliche Form gebrachten Purinderivaten, wie dem Diuretin zukommt, haben die Empfehlung anderer Präparate zur Förderung der Diurese angeregt.

Im allgemeinen wendet man jedoch zur Überwindung bronchospastischer Zustände vornehmlich stark wirkende Alkaloide, wie Atropin, die Narkotica und Adrenalin mit Vorliebe an. Selbstverständlich bedeutete deshalb eine Darreichungsform von Purinkörpern, die auch die Verwertung ihrer *bronchodilatatorischen Wirkung* gestattete, in mehr als einer Hinsicht eine Erleichterung des therapeutischen Vorgehens. In gewissem Grade scheint diese Eigenschaft einem uns von der Fabrik chem.-pharm. Präparate Dr. R. und Dr. O. WEIL zur Verfügung gestellten Präparate zuzukommen, das in handlicher Form die gleichzeitige Darreichung von

Theobromin und *Theophyllin* gestattet.¹⁾ Ob den *Dimethyl-xanthin* einzeln dargereicht, die gleiche oder eine ähnliche Wirkung zukommt, habe ich klinisch noch nicht geprüft. Schon bei den ersten Versuchen mit diesem Präparat, das als Suppositorium gegeben wird, kam neben der allgemeinen zirkulatorischen Wirkung vor allem eine *überraschende günstige Beeinflussung der Atmungsstörungen* zur Geltung.

Der therapeutische Erfolg, den wir an einer großen Versuchsreihe nachweisen konnten, läßt sich am besten aus der Mitteilung einiger Krankengeschichtsauszüge ersehen:

Friedrich Bl. Rittmeister a. D. 52 Jahre alt, eingeliefert am 26. April 1921. Leidet seit angeblich 2 Jahren an einem Lungenkatarrh und an Herzbeschwerden. Digitalis und eine Nauheimer Badekur waren erfolglos. Klagt über schwerste Atemnot, die ihm das Gehen unmöglich macht, hat seit Wochen nicht geschlafen. Nächtliche Asthmaanfalle.

Befund: stark reduzierter Ernährungszustand, graue Gesichtsfarbe. Starke Cyanose der sichtbaren Schleimhäute, insbesondere auch der Conjunktiven, der Lippen, Gesicht aufgedunsen. Knöchelödeme. Hochgradigste Dyspnoe. Rasselnde Atmung mit expiratorischem Stridor. Hautvenenkranz entlang dem linken Rippenbogen. Brustkorb sehr starr. Tiefstand der unteren Lungengrenzen, beiderseits, hinten 12. Brustwirbeldorn bis 1. Lendenwirbeldorn, vorn oberer Rand der 7. Rippe. Atemgeräusch sehr leise. Überall pfeifende und schnurrende Geräusche, besonders in der rechten Hilusgegend. Perkussionsschall zeigt über der ganzen Lunge tympanitischen Charakter. Das Herz ist stark überlagert. Röntgenologisch: Emphysemherz. Töne leise. An der Spitze präsysstolisches Geräusch. Arrhythmia perpetua. Leber ist palpabel, überragt den Rippenbogen querfingerbreit.

Diagnose: schwerste Kreislaufinsuffizienz mit Stauungsbronchitis und Emphysem und mit — bzw. infolge von — (?) Herzmuskelsuffizienz.

Therapie: Da ein Krankheitsbericht bei der Einlieferung nicht vorlag, und wir über etwa vorausgegangene Digitalismedikation nicht unterrichtet waren, erhält der Patient am gleichen Abend Suppositorium „Spasmopurin“. — Die Wirkung war im höchsten Maße überraschend. Patient gibt an, zum erstenmal seit langer Zeit nachts geschlafen zu haben; er fühle sich wie neugeboren. In der Tat sind die Stauungserscheinungen an den Schleimhäuten, die Schwellungen und der Katarrh der Bronchien bereits bedeutend zurückgegangen. Die Atmung ist viel ruhiger, die Arrhythmie des Pulses, der jedoch noch sehr beschleunigt ist, weniger stark ausgeprägt.

Verlauf: Der Patient erhält nun weiter 2mal täglich 1 Suppos. Spasmopurin, vom 3. Tage an, 3mal täglich 1/2 Tablette Verodigen. Die Stauungserscheinungen schwinden innerhalb 4 Tagen vollständig, die Atemnot ist ganz beseitigt. Pulsverlangsamung als Ausdruck der Digitaliswirkung tritt erst am 5. Tage der Verodigengaben auf. Am 12. Tage der Behandlung kann der seit Wochen bettlägerige Patient das Bett verlassen. Der Patient kann nach 4 Wochen als beschränkt arbeitsfähig entlassen werden.

Lilly B., 54jährige Direktrice, seit 3 Jahren an einem chronischen Gelenkleiden erkrankt. Seit 1 Jahr ans Bett gefesselt. In letzter Zeit hochgradige Anfälle von Atemnot. Ausgesprochenes Schwächegefühl.

Befund: Blasse, sehr gealtert aussehende Frau in stark reduziertem Kräftezustand. Schwere deformierende Arthritis mit Ankylosen in beiden Ellenbogengelenken, in den Fingergelenken, in Knie- und Fußgelenken. Schultern und Hüften weniger befallen. Starrer schmaler Brustkorb. Dyspnoe; über den Lungen diffuse trockene Rasselgeräusche, Giemen und Pfeifen. Perkussionsschall tympanitisch. Röntgenologisch bis auf Emphysem und verstärkte Hiluszeichnung, kein krankhafter Befund. Herz: Grenzen normal, auch röntgenologisch. Töne rein, jedoch außerordentlich beschleunigte Aktion, dauernd um 110 Pulse in der Minute. Bauchorgane: ohne Besonderheiten.

Therapie: Anfangs Digitalis, dann Spasmopurin 3mal täglich 1 Zäpfchen. Im *Verlauf* der Beobachtungszeit (65 Tage) tritt eine ganz wesentliche Besserung der Atembeschwerden ein. Patientin hatte anfangs gegen die rectale Applikationsweise Einwände erhoben. Es gelang mit Mühe, sie zur regelmäßigen Anwendung zu bewegen. Sie bemerkte jedoch nach kurzer Zeit eine derartig günstige Beeinflussung ihrer Dyspnoe, daß sie die Ärzte zur Anwendung des Präparates drängte. Die Wirkung auf die Atmung trat gewöhnlich nach einer halben Stunde ein, und war bei regelmäßigen dreimaligen Gaben tagsüber eine dauernde. Versuche beim Fehlen

¹⁾ Das Präparat ist unter dem Namen „Spasmopurin“ in den Handel gebracht und enthält nach Angabe der Firma: 1.3-Dimethylxanthin 66 2/3 %, Theobromin natr. salicyl. 33 1/3 %.

¹⁾ A. Pathol. u. Pharmakol. 1912 69, S. 206.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

³⁾ Siehe z. B. CURSCHMANN, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 395.

⁴⁾ „Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße“, 3. Aufl., Stuttgart 1921,

S. 383 ff. Hier auch ausführliche Literatur zur Therapie des Kreislaufs.

⁵⁾ s. POUCHET, Gaz. des hôp. 1920, S. 1581; BENECH, Rev. méd. de l'est. 1921, S. 88, cit. nach Kongr. Zentrbl. f. inn. Med. Bd. XVI u. XVII.

des Präparates, die Therapie auszusetzen, scheiterten. Es stellten sich jedesmal stärkere Atembeschwerden ein.

Wir haben nun in einer Reihe ähnlicher Fälle von Kreislaufinsuffizienz mit dyspnoischen Störungen bei älteren Personen mit dem Präparat die gleiche prompte Wirkung erzielt. Hierbei blieb die theoretisch-interessante Frage zunächst offen, ob es sich bei der festgestellten Wirkung um eine direkte Beeinflussung der *Bronchialmuskulatur* handelte, oder ob eine *sekundäre Kreislaufwirkung* oder schließlich eine mehr allgemeine *analeptische* Wirkung auf das Nervensystem vorlag.

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus sind wir dann dazu übergegangen, das Präparat bei Fällen von unkompliziertem echten *Bronchialasthma* Jugendlicher anzuwenden. Der Erfolg ergibt sich aus folgenden Auszügen.

Kurt L., 15jähriger Schüler, aufgenommen am 7. April 1921, Pat., der an einer chronischen Bronchitis mit schweren asthmatischen Anfällen litt, erhielt 6 Wochen lang Spasmopurin. Die bronchitischen Erscheinungen gingen völlig zurück. Ein asthmatischer Anfall kam nach Anwendung der Therapie überhaupt nicht mehr zur Beobachtung.

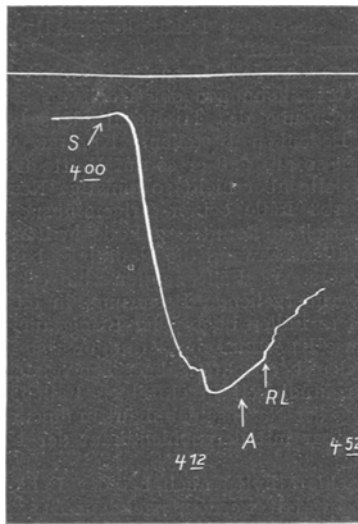


Abb. 1.
Theobromin und Theophyllin (1:1000) Ppt.
4 Std. alt.

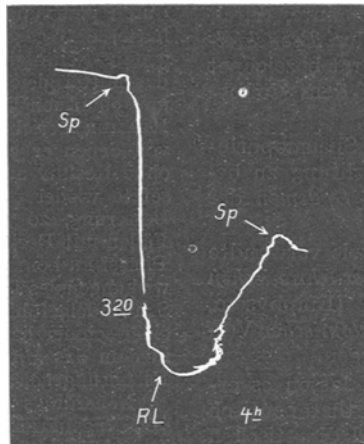


Abb. 2.
Theobromin und Theophyllin (1:1000) Ppt.
3 Std. alt.

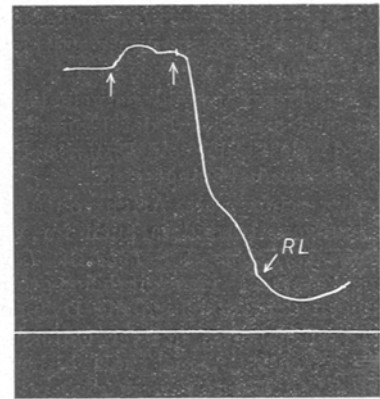


Abb. 3. Atropin.
(1:1000).

Noch besser ist die Einwirkung der Purinbehandlung an einem anderen Fall zu erkennen:

Adolf R., 18jähriger Hausdiener. Aufgenommen am 18. Juni 1921. In der körperlichen Entwicklung stark zurückgeblieben. Vor einem Jahr mit Schnupfen, Husten erkrankt. Starker Luftmangel, besonders nachts. In letzter Zeit starke Zunahme der Beschwerden.

Befund: Infantil aussehender junger Mann. Starker rachitischer Rosenkranz, Schmäler, wenig ausgiebig beweglicher Thorax. Perkutorischer Befund über den Lungen ohne Besonderheiten. Auskultatorisch über beiden Lungen verschärftes Atmen. Zahlreiche glemende und pfeifende Geräusche. Am Herzen hebender Spitzenstoß, Töne rein, respiratorische Arrhythmie.

Diagnose: Asthma bronchiale auf endogener Grundlage. Infantilisimus.

Therapie und Verlauf: Patient erhält vom 20. bis 29. Juni täglich 2mal ein Suppos. Spasmopurin. Erheblicher Rückgang der Atemnot und des objektiven Befundes über den Lungen. Am 30. Juni außer Bett, beschwerdefrei. Spasmopurin abgesetzt. Am 13. Juli starker Asthmaanfall mit sofort wieder einsetzenden starken bronchitischen Erscheinungen. Auf Spasmopurin trat innerhalb eines Tages Rückgang der Erscheinungen ein. Der Patient konnte unter Anempfehlung einer Fortsetzung der Spasmopurintherapie am 11. August erwerbsfähig entlassen werden.

Nach dem Ausfall dieser *therapeutischen* Versuche schien die Annahme, daß die günstige Beeinflussung dyspnoischer Zustände durch das Purinkörpergemisch in erster Linie einer *spasmolytischen*, bronchodilatatorischen Wirkung zuzuschreiben sei, wesentlich befestigt. Es dürfte angenommen werden,

daß die eine Hauptkomponente des asthmatischen Anfalls, die spastisch kontrahierte Bronchialmuskulatur als der Angriffspunkt des Präparats zu gelten habe. Aus diesem Zusammenhang ergab sich für uns ferner ein Gesichtspunkt für die *Begrenzung* der Purinkörpertherapie. Bei allen dyspnoischen Zuständen, bei denen ein *mechanischer* pathogenetischer Faktor im Vordergrund steht, insbesondere bei starken entzündlichen, obliterierenden Veränderungen der Bronchialschleimhaut, bei Pleuraverwachsungen im allgemeinen bei allen Zuständen, in denen eine Dilatation der Bronchialmuskeln aus *anatomischen* Gründen nicht mehr möglich ist (also auch bei Bronchiektasien), darf ein Erfolg *nicht* erwartet werden. Es läßt sich bis zu einem gewissen Grade sagen, daß der *bronchodilatatorische Effekt* dieser Form von Purinkörperanwendung einen *diagnostischen* Gradmesser darstellt für die Natur dyspnoischer Zustände, deren Ätiologie, wie eingangs erwähnt, gerade im höheren Lebensalter außerordentlich vielgestaltig ist. Es wurde schließlich versucht, die klinischen Beobachtungen durch das *Experiment* zu befestigen.

Es schien dies bei den spärlichen vorliegenden experimentellen Untersuchungsergebnissen um so mehr angebracht, als vergleichende Untersuchungen hinsichtlich

der Wirkung der verschiedenen Purinabkömmlinge auf die Bronchialmuskulatur bisher fehlen.

Wenn auch diese experimentellen Untersuchungen, die ich im hiesigen Pharmakologischen Institut der Universität anstellen konnte, entsprechend einer weiteren Fragestellung, noch keineswegs als abgeschlossen gelten können, so bin ich doch heute schon in der Lage, ein bestimmtes Ergebnis vorwegzunehmen, da es für die hier erläuterten praktischen Fragen von Bedeutung ist. Abb. 1 u. 2.

In Anlehnung an die TRENDLENBURGSche Methodik habe ich eine Reihe *Versuche am überlebenden Bronchialmuskel* des Rindes vorgenommen. Ohne auf Methodik und Einzelheiten der Versuche hier eingehen zu können, seien die Ergebnisse, die bei Einwirkung des Purinkörpergemisches auf den Muskeln entstanden, an der Hand einiger Kurven wiedergegeben. Wie auf Abb. 1 und 2 ohne weiteres ersichtlich, ist entsprechend der vermuteten Erweiterung der Bronchien eine ganz erhebliche *Dehnung* des isolierten Bronchialmuskels bei *kombinierten* Gaben von *Theobromin* und *Theophyllin* festzustellen. Der steile Abfall der Kurve weist zweifellos große Ähnlichkeit mit dem bei Atropinzufuhr (Abb. 3) ausgelösten Verhalten der Muskeln auf und ist in dieser Stärke von mir bisher in zahlreichen Versuchen beim gewöhnlichen *Coffein. natr. salicyl.* (Abb. 4) nicht zu beobachten gewesen. Abb. 3.

Es sei allerdings ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die von mir verwandte Methodik eine *absolute* Vergleichsmöglichkeit von Wirkungen verschiedener Präparate nicht gestattet. Immerhin muß die Gleichmäßigkeit des Kurvenverlaufs bei

Muskelstreifen, die unter durchaus nicht vergleichbaren Bedingungen gewonnen wurden, überraschen¹⁾. Abb. 4.

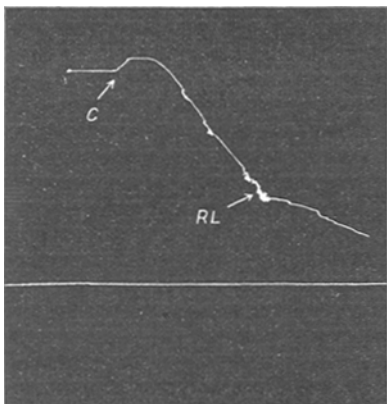


Abb. 4.
Coffein, natr, salicyl. (3:1000)

Weiteren Versuchen muß es überlassen bleiben, die Wirkung der verschiedenen Purinabkömmlinge möglichst quantitativ auszuwerten.

Nach allem dürfte jedoch, insbesondere unter gleichzeitiger Berücksichtigung der klinischen Ergebnisse, auch experimentell der Beweis für eine hervorragende bronchodilatatorische Wirkung des Purinkörpergemisches erbracht sein.

Zusammenfassend ist festzustellen:

Das untersuchte Dimethylxanthingemisch zeichnet sich wie klinisch und experimentell gezeigt werden konnte, durch hervorragende Einwirkung auf den Tonus der Bronchialmuskeln aus. Es kann als krampf lösendes Präparat bezeichnet werden und dürfte in dieser Hinsicht auch dem Coffein (Trimethylxanthin) überlegen sein.

2. Als Hauptanwendungsgebiet für das Spasmopurinalgemisch sind auf Grund der klinischen Beobachtung zu bezeichnende Zustände von Dyspnoe, die durch Spasmen der Bronchialmuskeln bedingt sind.

Hierher gehören alle Arten von Asthma, sowie verwandte Erscheinungen, besonders auch im Verlauf der chronischen Kreislaufinsuffizienz im höheren Lebensalter (Emphysem, Stauungskatarrhe), insoweit keine größeren anatomischen Veränderungen der Bronchien die Dyspnoe bedingen.

3. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen es erwünscht erscheinen, mehr als bisher üblich therapeutisch nicht nur von den allgemein analeptischen und diuretischen Eigenschaften der Theobromine, sondern auch von ihrer bronchodilatatorischen Wirksamkeit Gebrauch zu machen.

4. Die Harmlosigkeit der Purinkörper, im Gegensatz zu stark wirkenden Alkaloiden gestattet insbesondere bei geeigneter Darreichungsform (als Suppositorium) ihre Verwendung auch zu prophylaktischen Zwecken und über längere Zeit hinaus (evtl. bei gleichzeitiger Digitalismedikation).

ERFAHRUNGEN MIT TRICHLORÄTHYLEN BEI TRIGEMINUS-NEURALGIEN.

Von

Dr. KURT MAGUNNA.

Aus der Psychiatrischen u. Nervenkl. der Univ. Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. Schultze.)

Vor etwa 3 Jahren wurde in der hiesigen Nervenkl. ein von SCHULTZE veröffentlichter Fall von Encephalomyelomalazie begutachtet, die, da sie akut bei einem in einer Flugzeughalle beschäftigten Arbeiter ohne eine nachweisbare Ursache aufgetreten war, mit höchster Wahrscheinlichkeit auf eine Vergiftung mit Tetrachloräthan zurückgeführt werden konnte; Tetrachloräthan dient zur Herstellung eines Lacks, der in der Flugzeugindustrie ausgedehnte Anwendung findet. Da der Unfallverletzte zu Beginn seiner Erkrankung über Verlust des Geschmacks geklagt hatte, lag es im Hinblick auf die interessanten Mitteilungen von PLESSNER¹⁾ nahe, auch

an eine Vergiftung mit dem ebenfalls als Lösungsmittel für derartige Lacke benutzten Trichloräthylen zu denken.

PLESSNER hatte 1915 über 4 Fälle einer gewerblichen Vergiftung mit Trichloräthylen berichtet. Die Störungen bestanden ausschließlich in einer Lähmung aller 3 Äste des sensiblen Trigemini. Bei den Kranken, die über die Empfindung völliger Vertaubung der Mund-, Wangen- und Nasenschleimhaut sowie der Gesichtshaut klagten, fehlte im Bereich der vorderen zwei Drittel der Zunge jede Geschmacksempfindung für süß, sauer und salzig, während bitter (N. glossopharyngeus) unterschieden wurde.

In der Aussprache zu diesem Vortrag regte OPPENHEIM an, das Trichloräthylen wegen seiner spezifischen Affinität für den sensiblen Trigemini bei Trigemini-Neuralgien zu versuchen.

Diesen Vorschlag griff PLESSNER auf. Er träufelte 3—8—20—30—60 Tropfen auf Watte und ließ es Kranke einatmen. Er berichtete über 12 Heilungen bei 17 Fällen; die übrigen 5 standen bei Veröffentlichung seiner Arbeit noch in Behandlung. Wenn auch die Zahl der beobachteten Fälle verhältnismäßig klein war, soviel schien PLESSNER doch erwiesen, daß die Behandlung „wohl geeignet ist, auch schwere Fälle zu heilen, zum mindesten den Verlauf abzukürzen gegen die Zeit, die andere Behandlungsmethoden erfordern, bis sie zur Heilung führen“.

Später erprobte KRAMER das Mittel, nachdem JOACHIMOGLU durch pharmakologische Untersuchungen den Nachweis erbracht hatte, daß gegen die Anwendung des Trichloräthylens bei Trigemini-Neuralgien keine Bedenken bestehen. KRAMER wandte das Mittel gleich PLESSNER so an, daß er es auf Watte träufelte und einatmen ließ. Er erzielte aber nicht so günstige Resultate. KRAMER berichtete über 108 Fälle echter Trigemini-Neuralgie, von denen er 58 genau verfolgen konnte. 7 Fälle heilten völlig ohne Rezidiv aus. In 5 Fällen schwand die Neuralgie, bald aber setzte wieder ein Rezidiv ein. 14 Fälle zeigten eine erhebliche Besserung, 20 eine nur vorübergehende Besserung, in einzelnen Fällen mit Rezidiven. Bei 12 Fällen blieb jeder Erfolg aus. Auch PLESSNER konnte ebenso wie KRAMER keinerlei ungünstige Nebenwirkungen des Trichloräthylens beobachten, abgesehen von leichtem Schwindelgefühl und einer Müdigkeit in einzelnen Fällen, sowie einer schmerzhaften Rötung der Nasenschleimhaut in einem Falle, in dem das Mittel unmittelbar mit der Schleimhaut der Nase in Berührung gekommen war.

Neuerdings ist das Trichloräthylen auch bei der Behandlung von Augenkrankheiten angewandt worden, nachdem ALEXANDER darauf hingewiesen hatte, daß es die Empfindlichkeit der Hornhaut herabsetzt oder gar aufhebt. HILDESHEIMER berichtet über eine sehr günstige Wirkung des Mittels bei Keratitis. Diese ging dank der teilweisen oder völligen Anästhesierung der Hornhaut schnell zurück, ohne daß durch diese Maßnahme das Hornhautepithel geschädigt wurde; HILDESHEIMER wie auch KRAMER und PLESSNER fanden eine verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Personen gegen das Trichloräthylen.

Die eingangs erwähnte Beobachtung war der Anlaß, auch in der hiesigen Nervenkl. Versuche mit Trichloräthylen bei Trigemini-Neuralgien anzustellen. Diese wurden im Juli 1920 begonnen und Ende 1921 beendet.

Es standen 20 Fälle echter Trigemini-Neuralgie zur Verfügung; es handelte sich dabei nur um solche Fälle, bei denen eine besondere kausale Behandlung nicht angezeigt war. Das Mittel wurde in der Menge von 10—20 Tropfen, gelegentlich auch mehr, auf Watte geträufelt; die Kranken atmeten es mehrere Tage hintereinander, zuweilen auch 2 mal an einem Tage und dann in kurzen Zwischenräumen ein.

Von diesen 20 Fällen wurden 5 völlig und, soweit beobachtet wurde, dauernd geheilt. 6 Fälle zeigten eine erhebliche Besserung, bei 9 Fällen versagte das Mittel völlig. Unter diesen letzten Fällen waren 3 isolierte Neuralgien des 3. Astes des Trigemini, so daß es scheint, als ob der 3. Ast sich dem Mittel gegenüber refraktär verhält; jedoch müßte eine größere Untersuchungsreihe diese Vermutung bestätigen.

Was die Nebenwirkungen angeht, so trat hin und wieder für kurze Zeit ein Schwindelgefühl ein, einmal ein starkes Tränen der Augen.

Auch auf einem anderen Gebiet, bei dem das Mittel meines Wissens bisher noch nicht angewandt wurde, sah ich zuweilen günstige Erfolge; ich meine bei den hin und wieder nach einer Lumbalpunktion auftretenden Beschwerden, die sich in Kopfschmerzen und Übelkeit äußerten.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Nach Drucklegung dieser Arbeit erschien im Dezemberheft von The Journal of Pharmacology and experim. Therapeutics 1921 (VIII, 5. S. 373): D. I. Macht und Gin-Ching Ting „A study of antispasmodic drugs of the bronchus“. Die Verf. bestätigen mittels der gleichen experimentellen Methodik wie wir, unsere Ansicht, daß den beiden Dimethylxanthinen eine stärkere bronchodilatatorische Wirkung zukommt, als dem Trimethylxanthin (Coffein).