



Ueber

Amylenhydrat als Schlafmittel.

Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Riegel in Giessen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen medicinischen Facultät

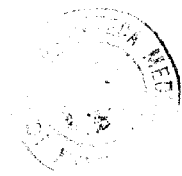
der

Grossh. Hess. Ludewigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Georg Avellis

approb. Arzt aus Forst i. d. Lausitz.



Giessen, 1888.

C. v. Münchow, Universitäts-Buch- und Steindruckerei.



SEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM VERFASSER.

Bei ihren vor 2 Jahren über das Verhalten der tertiären Alkohole im Organismus angestellten Untersuchungen hatten Thierfelder und von Mering¹⁾ die interessante Beobachtung gemacht, dass Kaninchen und Hunde nach Eingabe des tertiären Amylalkohols längere Zeit in Schlaf verfielen. Diese Beobachtung veranlasste von Mering, sich eingehender mit der physiologischen Wirkung des tertiären Amylalkohols auf den thierischen Organismus zu beschäftigen und insbesondere die hypnotische Wirkung desselben genauer zu prüfen.

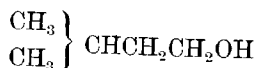
Die günstigen Resultate, die er hierbei erzielte, gaben alsbald den Anlass, dass in der psychiatrischen Klinik des Herrn Professor Jolly ausgedehnte Versuche mit dem neuen Schlafmittel gemacht wurden.²⁾

Bevor wir zu einer eingehenderen Besprechung der hierbei gewonnenen Resultate übergehen, wollen wir uns zunächst mit der chemischen Constitution des neuen Schlafmittels etwas näher befassen.

1) Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus von H. Thierfelder und J. v. Mering. Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. IX. 1885.

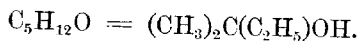
2) Das Amylenhydrat, ein neues Schlafmittel und dessen Anwendung in der Medizin von Prof. Dr. J. v. Mering. Therap. Monatshefte. 1887. Juli. — Ueber die Verwendbarkeit des Amylenhydrats als Schlafmittel, insbesondere bei Geisteskranken. Von Dr. C. Scharschmidt. Therap. Monatshefte. 1887. Septbr.

Das Amylenhydrat, das zuerst von Wurtz aus Aethylallyl dargestellt wurde und das sich bei 200° C. in Amylen und Wasser spaltet, ist identisch mit dem Aethyldimethylcarbinol. Dieses gehört zu den Amylalkoholen. Von den 8 isomeren Amylalkoholen sind 7 bekannt, am längsten und am besten das Gährungsalkohol-Isobutylcarbinol



ein Hauptbestandtheil des Fuselöls.

Hier interessirt uns nur der tertiäre Amylalkohol, Pseudoamylalkohol, Aethyldimethylcarbinol oder Amylenhydrat von der Formel:



Man erhält dasselbe analog dem Trimethylcarbinol durch Synthese aus Zinkmethyl und Propionylchlorid. Es lässt sich leicht darstellen aus dem käuflichen Amylen = C_5H_{10} , indem man dasselbe mit kalter Schwefelsäure behandelt, wodurch ein Theil als Aetherschwefelsäure in Lösung geht. Diese giebt bei der Destillation mit Wasser den tertiären Amylalkohol, während das von der Schwefelsäure nicht afficirte Amylen Propylmethylcarbinol liefert.

Das Amylenhydrat ist eine leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 0,81. Der Siedepunkt liegt bei 102,5° C., ist also ein recht hoher. Wie wir weiter unten sehen werden, ist dieser Umstand von grosser Bedeutung für die Wirkungsweise des Amylenhydrats. Es hat einen an Campher und Pfefferminzöl erinnernden Geruch und ist in 8 Theilen Wasser, in Alkohol in allen Verhältnissen mischbar.

Das Amylenhydrat wurde von von Mering zunächst Fröschen in 5% wässriger Lösung applicirt. Nach Injektion von 0,06—0,1 gr Substanz traten motorische Lähmung und Be-

wusstlosigkeit ein, worauf bald vollständige Anästhesie und zuletzt Erlöschen der Reflexe folgte. Nach einigen Stunden trat vollständige Erholung ein.

Kaninchen verfielen nach Eingabe von 2—3 gr Amylenhydrat schon nach 10—20 Minuten in einen tiefen, 6—18 Stunden andauernden Schlaf. Nach dem Aufwachen ist an den Thieren keinerlei Alteration zu bemerken.

Auch bei Hunden wurde die gleiche hypnotische Wirkung beobachtet.

Die Athemfrequenz ist bei ihnen unter Einwirkung des Mittels nur wenig verringert. Betrug die initiale Frequenz 20 in der Minute, so sank dieselbe auf 16, eine Differenz, wie sie auch im physiologischen Schlaf vorkommt. Bei sehr grossen Dosen erfolgte der Tod durch Respirationslähmung. Die Organe des Kreislaufs werden nur sehr wenig beeinflusst. Bei Kaninchen und Hunden wird nach intravenöser oder stomachaler Application des Mittels der Blutdruck selbst im Stadium tiefer Narkose nicht herabgesetzt. Ebenso wird die Pulsfrequenz bei diesen Thieren nicht alterirt.

Es liess sich dies ja von vornherein erwarten, nachdem Schmiedeberg den Satz aufgestellt hatte, dass die gechlorten Verbindungen der Fettreihe, z. B. Chloroform, Chloralhydrat, Aethylenchlorid und Aethylidenchlorid, weit stärker herzlähmend wirken als die halogenfreien Aether und Alkohole, die auch den Gefässtonus nicht so erheblich vermindern wie jene. Von den oben genannten Mitteln kommt als Hypnoticum nur das Chloralhydrat in Betracht. Von diesem ist hinsichtlich des Blutdruckes festgestellt worden, dass kleine Dosen den Blutdruck vorübergehend herabsetzen, während die Pulsfrequenz steigt, dass grössere Gaben anfänglich die Pulsfrequenz erhöhen, dann aber eine dauernde Abnahme derselben mit Sinken des Blutdruckes im Aortensystem zur Folge haben. (Rosenthal und Ra-

je wski¹⁾. Nach Dosen von 0,5—1,0 Gramm, die in die Vena jugularis von Hunden injicirt wurden, trat eine erhebliche Herabsetzung des Blutdrucks ein, während nach Durchschneidung beider Vagi sowohl der Blutdruck als die Pulsfrequenz in geringem Grade sank. (Heidenhain²⁾).

Das Amylenhydrat besitzt also, wie oben bereits angeführt wurde, vor dem Chloral den grossen Vorteil, in arzneilichen Gaben Atmung und Circulation nicht zu alteriren. In toxischen Gaben freilich wurde bei den Versuchsthiereu auch die Medulla oblongata afficirt, das Atmungscentrum gelähmt und schliesslich durch Herzstillstand der Tod herbeigeführt.

Nachdem so v. Mering durch Thierversuche die Wirkungsweise des Amylenhydrats festgestellt hatte, prüfte er bei 60 Patienten in 350 Einzelversuchen seine therapeutische Wirkung.

Die Einzeldosis schwankte zwischen 3—5 gr. Bei diesen Gaben trat, ohne dass ein Aufregungsstadium vorausging, im Verlauf einer halben Stunde ruhiger, erquickender Schlaf ein, welcher 6—12 Stunden dauerte. In 4 Fällen war die Wirkung mangelhaft. Bei Schlaflosigkeit in Folge von Schmerzen wirkte das Mittel, ähnlich wie Chloralhydrat, unsicher. Üble Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, die Verdauung war nicht beeinträchtigt, ebenso wenig verspürten die Kranken beim Erwachen Kopfschmerzen oder dergl. Die hypnotische Wirkung des Amylenhydrats steht nach v. Merings Erfahrungen in der Mitte zwischen Chloral und Paraldehyd: 1 g. Chloralhydrat wirkt so stark hypnotisch, wie 2 g. Amylenhydrat oder 3 g. Paraldehyd.

Für den medizinischen Gebrauch empfiehlt v. Mering folgende Rezeptformeln:

1) Rajewski. Centralblatt für med. Wissenschaft. 1870, Nr. 14, 15.

2) Heidenhain. Pflügers Archiv IV, 557.

Rp. Amyleni hydrati 7,0

Aq. dest. 60,0

Extr. liq. 10,0

MDS. Abends vor dem Schlafengehen die Hälfte zu nehmen.

Rp. Amyleni hydrati 5,0

Aq. dest. 50,0

Mucilag. Gummi arab. 20,0

MDS. Zum Klystier.

Die auf v. Merings Vorschlag in der Irrenklinik des Herrn Prof. Jolly in Strassburg gemachten ausgedehnten Versuche bestätigten im ganzen die oben angegebenen Resultate. Das Mittel ist bei 80 Kranken in 1050 Einzelversuchen angewandt worden. Die Dosen bewegten sich zwischen 1,6—6,0 g. Als Receptformeln bevorzugt Jolly:

Rp. Amyleni hydrati 2,4—4,0

Vini rubri 30,0—40,0

Sach. alb. 5,0—10,0

MDS. Auf einmal zu nehmen.

Die folgenden, von Dr. Scharschmidt zusammengestellten Tabellen geben eine Uebersicht über die auf der psychiatrischen Klinik erzielten Resultate.

I. Dosis 1,6—2,6 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	352	45	24	421
Procentverhältniss	83,6 %	10,7 %	4,7 %	

II. Dosis 3,2—4,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	496	83	20	599
Procentverhältniss	82,8 %	13,8 %	3,4 %	

III. Dosis 4,8—5,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	21	10	0	31
Procentverhältniss	67,7 %	32,3 %		

Aus dem Vergleich der betreffenden Tabellen ist ersichtlich, dass das Procentverhältniss der guten Wirkung und des Misserfolges mit steigender Dosis abnimmt, das Procentverhältniss der mässigen Wirkung dagegen zu. Diese Thatsache erklärt sich daraus, dass in allen schweren und leichten Fällen mit den kleinen Dosen begonnen wurde, und bei ausbleibendem Erfolg erst die Dosis erhöht wurde.

Sehr interessant sind die Resultate, die Schar Schmidt bei Controlversuchen mit Chloralhydrat und Paraldehyd erzielte. Bei den grösseren Dosen stellte sich in Bezug auf die negative Wirkung ein Unterschied zum Nachteil für Chloral und Paraldehyd heraus, was in gewissem Widerspruch steht mit den früheren Erfahrungen, (wo jedoch Chloral in noch grösseren Gaben für zulässig gehalten wurde, als heute).

Den Beweis liefern folgende Tabellen:

Chloral.

I. Dosis 1,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	19	13	1	33
Procentverhältniss	61,3 %	42 %	0,7 %	

II. Dosis 1,5 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	160	31	17	208
Procentverhältniss	76,9 %	15 %	8,1 %	

III. Dosis 2,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	132	40	10	182
Procentverhältniss	72,6 %	22 %	5,4 %	

Paraldehyd.

I. Dosis 5,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	15	5	0	20
Procentverhältniss	75 %	25 %		

II. Dosis 7,5 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	153	26	15	194
Procentverhältniss	78 %	13,4 %	8,6 %	

III. Dosis 10,0 g.

	Gute Wirkung.	Mässige Wirkung.	Keine Wirkung.	Summe
Zahl der Fälle	132	30	8	170
Procentverhältniss	76,8 %	18,1 %	5,1 %	

Bei kleineren Gaben von Amylenhydrat war der Schlaf nicht so tief und fest wie bei grösseren. Bei einer Dosis von 1,6—2,4 g. wachten die Kranken auch bei vorsichtiger Berührung auf, während bei grösseren Dosen dies seltener vorkam.

Schädliche Wirkungen auf den Organismus konnten kaum konstatiert werden. Der Digestionstraktus hatte nie zu leiden, während Chloral zuweilen unangenehme Reizzustände des Darmes herbeiführt. Bei einigen Patienten wurde starkes Schwitzen beobachtet.

Die Qualität und Quantität unterschieden sich nicht von dem normalen Schlaf. Schar Schmidt veröffentlicht folgende beliebig herausgegriffene Tabelle:

Zahl der Atemzüge in 1 Minute.

Do sis		Vor dem Schlafmittel.	1 Stde. nach dem Schlafmittel.	Am nächsten Morgen.
1	2,4 g	24	20	20
2	2,4 g	22	22	24
3	2,4 g	22	22	24
4	3,2 g	21	19	28
5	3,2 g	20	18	20
6	4,0 g	18	18	20
7	4,0 g	16	16	18
8	4,0 g	26	20	22
9	4,0 g	18	16	20
10	4,8 g	20	16	18
11	5,0 g	14	18	18

Auch die Pulsqualität zeigte keinen nennenswerten Wechsel. Die Pulsfrequenz nahm, wie aus der folgenden Tabelle, die der obigen entspricht, hervorgeht, meist etwas ab, wie im normalen Schlaf.

Pulsfrequenz in 1 Minute.

Dosis		Vor dem Schlafmittel.	1 Stde. nach dem Schlafmittel.	Am nächsten Morgen.	Bemerkung.
1	2,4 g	70	70	70	} Pat. geht viel auf und ab.
2	2,4 g	76	74	76	
3	2,4 g	80	84	88	
4	3,2 g	58	60	80	
5	3,2 g	82	76	80	
6	4,0 g	118	108	116	
7	4,0 g	62	62	72	} P. ist erwacht beim Zählen.
8	4,0 g	76	80	88	
9	4,0 g	60	52	68	
10	4,8 g	72	70	76	
11	5,0 g	76	76	90	

Scharschmidt fasst die auf der Klinik des Herrn Prof. Jolly erzielten Resultate in folgende Worte: „Der tertiäre Amylalkohol oder das Amylenhydrat hat sich in der psychiatrischen Praxis als Schlafmittel vorzüglich bewährt. Es kann gegenüber dem Chloral auch bei Herzkranken ohne Gefahr verwendet werden, und afficirt nicht den Darmkanal. Es steht über dem Urethan, da es auch bei schwereren Aufregungszuständen Schlaf herbeiführt. Ja es darf sogar dem Paraldehyd den Rang streitig machen, da es nicht die Nachteile des letzteren in Bezug auf Geruch und Geschmack aufweist.“ —

Bis zur Stunde liegen weitere Veröffentlichungen nicht vor, abgesehen von einer kurzen Mitteilung von Lehmann¹⁾ aus der Irrenheilanstalt Sonnenstein, die nichts Wesentliches dem bisher Angeführten hinzufügt.

Die oben mitgetheilten, sehr günstigen Resultate veranlassten Herrn Prof. Riegel, die Wirkung des Schlafmittels auch bei somatischen Erkrankungen zu prüfen. Ich habe auf seine Anregung hin eine grössere Reihe diesbezüglicher Versuche angestellt, deren wichtigste Resultate in einer kurzen Mitteilung²⁾ bereits vor einigen Wochen veröffentlicht worden sind. In Folgendem soll eine genauere Schilderung dieser Versuche gegeben werden.

Das Amylenhydrat wurde in 2 Formen angewandt: in Gelatine kapseln und als Solution³⁾. Letztere wurde zuerst nach der Empfehlung von v. Mering in Rotwein, später in Wasser mit einem Zusatz von Syrup. Rubi Idaei gegeben. Die Dosen

1) Zur Wirkung des Amylenhydrats von Dr. Georg Lehmann. Neurolog. Centralblatt 1887, Nr. 20.

2) Über Amylenhydrat als Schlafmittel von Georg Avellis. Deutsche Mediz. Wochenschrift 1888, Heft 1.

3) Das Präparat wurde von C. A. F. Kahlbaum, Berlin SO bezogen. Jede Kapsel enthält 1,0 gr. Amylenhydrat. Der Preis desselben beträgt 5 M. pro 100 g.



bewegten sich zwischen 0,8—3,2 gr. Am häufigsten wurde 2,0—2,4 g. gereicht. Im ganzen waren die Gaben kleiner als die auf der Strassburger Irrenklinik gebrauchten. Die Zahl der Einzelversuche, die ich beobachtete, betrug über 300, die Zahl der Patienten über 40.

Um eine genaue Dosirung herzustellen, wurde für jeden Patienten kurz vor der Einnahme die Arznei hergestellt. Da jeder Cubikcentimeter Amylenhydrat 0,8 g. wiegt, so war es am bequemsten, die betreffende Zahl von Cubikcentimetern in einem graduirten Cylinder abzumessen und sie in ein Weinglas mit Wasser zu schütten. Als Corrigenens wurde am geeignetsten Syr. Rubi Idaei gefunden. Da der Syrup gleichsam eine Ausfällung des Amylenhydrats bewirkt, so würde sich für die Praxis etwa folgende Formel empfehlen:

Rp. Amyleni hydrati 5,0—7,0

Aq. dest. 80,0

MDS. Abends die Hälfte zu verbrauchen.

Den Zusatz des Corrigenens müsste der Patient selbst kurz vor der Einnahme bewerkstelligen.

Die Ordinirung in Kapseln ist bequem, aber theuer. Ausserdem sind diese nur bei Personen mit vollständig gesundem Magen verwendbar, da die unverdünnte Darreichung des Mittels nicht nur bei Magenleidenden, sondern auch bei Personen mit gesundem, aber etwas empfindlichem Verdauungstraktus leicht Beschwerden veranlasst.

Wo eine Einführung per os kontraindicirt war, wurde das Amylenhydrat nach folgender, auch in der Jollyschen Klinik angewandten Form gegeben:

Rp. Amyleni hydrati 3,0

Aq. dest.

Mucilag. Gummi arab. aa 25,0

MDS. Zum Klystier.

Die Wirkung tritt hierbei fast ebenso schnell ein als bei stomachaler Verabreichung. Die Darmschleimhaut wird gar nicht gereizt, ein Vorzug, der dem Chloralhydrat fehlt.

Bei folgenden Krankheiten wurde das Mittel angewandt:

Icterus, Cholelithiasis, Phthisis pulmonum, Emphysem, Bronchitis, Bronchiectasie, Diabetes mellitus, Psoriasis, Chrysa-robindermatitis, Myocarditis, Vitia cordis, Rheumatismus, Nephritis, Ren mobile, Erysipelas mit Delirium acutum, Ectasia ventriculi mit Hypersecretion, Ascites, Cirrhosis hepatis, Neurasthenie, Manie, Alkoholismus etc. Die Verabreichung erfolgte gewöhnlich zwischen 8—9 Uhr Abends. Der Schlaf trat verschieden schnell ein, oft schon nach 5 Minuten, gewöhnlich nach 15—20 Minuten. Gar keine Wirkung wurde nur einige Mal konstatiert, doch war in diesen Fällen die Beobachtung nicht rein. Bei zweien dieser Fälle bestanden starke Schmerzen (neurasthenische Kopfschmerzen, Rheumatismus), in 2 anderen Fällen war die Wirkung durch zufällige Complicationen gestört. Es ist ja klar, dass gerade bei der Beurteilung eines Hypnoticums in einer nicht unbedeutlichen Zahl Umstände eintreten können, die einen klaren Überblick über die Wirkung der Gabe verhindern. So mussten auch wir einige Versuche bei der Beurteilung ausschliessen, bei denen durch Nebenumstände eine reine Wirkung des Mittels vereitelt wurde, sei es, dass die Patienten von anderen Kranken, z. B. Deliranten, belästigt wurden, sei es, dass sie selbst durch Schmerzen, starkes Husten, Diarrhöen etc. am Einschlafen gehindert wurden.

Mehrmals konnte auch die Beobachtung gemacht werden, dass dieselbe Dosis, die am vorhergehenden Abend keinen oder nur einen unvollkommenen Erfolg gehabt hatte, am nächsten Abend eine gute Wirkung erzielte.

Zum Beleg diene unter anderem folgender Fall:

G. Wirtz, 48 Jahr. Magenectasie mit starken Schmerzen, Hypersecretion des Magensaftes.

1. X. 2,4 g. Wirkung gut. Puls um 8 Uhr 88, 12 Uhr 84, 3 Uhr 84.

2. X. 2,4 g. Wirkung gut. Puls um 8 Uhr 96, 12 Uhr 100, 3 Uhr 92.

3. X. 2,4 g. Wirkung gut. Puls um 8 Uhr 86, 12 Uhr 84, 3 Uhr 84.

4. X. Kein Medicament. Schlaf schlecht, oft unterbrochen.

5. X. 2,4 g. Wirkung schlecht. Pat. schläft erst um 12 Uhr ein, wacht dann oft auf.

6. X. 2,4 g. Wirkung sehr gut. Schlaf nach 7 Minuten, dauert mit wenig Unterbrechung bis Morgens 6 Uhr. Puls um 8 Uhr 66, um 12 Uhr 68, um 3 Uhr 68.

Bei einem anderen Falle zeigte sich folgendes merkwürdige Verhalten :

E. Schneider, 22 Jahr. Diabetes mellitus.

Leidet an hartnäckiger Schlaflosigkeit. Bei ihm stellte sich heraus, dass ohne Medicament der Schlaf stets sehr mangelhaft war, dass aber nach Verabreichung von 2 g. Amylenhydrat auch am nächsten Abend, wo nichts gegeben wurde, genügender Schlaf eintrat. Obwohl kein Anhaltspunkt vorliegt, anzunehmen, dass das Amylenhydrat nach 24 Stunden seine Wirkung noch nicht erschöpft hat, so ist der Fall doch so merkwürdig, dass ich einige Daten darüber anführen möchte.

15. X. 2,0 g. in Kapseln. Patient schläft nach 10 Minuten ein; der Schlaf dauert mit Unterbrechung einer halben Stunde bis zum Morgen.

16. X. Kein Medicament. Schlaf gut.

17. X. Kein Medicament. Nur sehr wenig geschlafen.

18. X. 2,0 g. Ah. Wirkung sehr gut.

19. X. Kein Medicament. Schlaf gut.

20. X. Kein Medicament. Patient schläft erst nach 1 Uhr

ein, Schlaf vielfach unterbrochen. Patient wünscht wieder Abends ein Schlafmittel zu bekommen.

21. X. Kein Medicament. Sehr schlecht geschlafen.

22. X. 2,0 Ah. Wirkung sehr gut.

23. X. Kein Medicament. Schlaf gut.

24. X. Kein Medicament. Nur wenig geschlafen.

25. X. 2,0 Ah. Schlaf von 9 Stunden.

Dieses Verhalten wurde noch bis zum 4. XI. beobachtet. Im ganzen sind recht befriedigende Resultate erzielt worden. Dafür spricht folgende Tabelle, wo I einen Schlaf von 8 Stunden und mehr, II von 6 Stunden, III von 3—8 Stunden mit Unterbrechungen, IV gar keine Wirkung bezeichnet.

	I	II	III	IV	Summe
Zahl der Fälle	96	132	74	10	312
Procentverhältniss	30,7 0/0	42,3 0/0	23,7 0/0	3,1 0/0	

Es hat sich also die hypnotische Kraft des Amylenhydrats vollauf bestätigt. Controlversuche mit Chloralhydrat und Paraldehyd ergaben, dass Amylenhydrat ungefähr in der Mitte zwischen beiden steht, d. h. schwächer als Chloral und stärker als Paraldehyd wirkt.

Das Mittel wirkt auch bei Personen, die an Narcotica, insbesondere an Morphium, gewöhnt sind, nur mussten dann in einigen Fällen etwas grössere Dosen angewendet werden. Ja, bei einem Phtlisiker Jörg, konnte mit Morphium nur ungenügender Schlaf erzeugt werden, dagegen wirkte Amylenhydrat sehr gut. Am 2. X. erhielt Jörg 2,4 g. Amylenhydrat. Schlaf nach 4 Minuten, dauert bis zum Morgen.

3. X. 2,4 Ah. Wirkung gut.

4. X. Ebenso.

5. X.—12. X. Morphiumtropfen, doch gelang es bei einer Gabe von 0,02 nicht mehr, ruhigen Schlaf zu erzeugen.

13. X. 2,4 Ah. Wirkung sehr gut. Schlaf von 7 Stunden.

14. X. 2,4 Ah. Mässige Wirkung. Patient giebt an, dass er die Beobachtung gemacht hat, dass er sofort nach Eingabe des Mittels einschläft, falls er in den ersten Minuten nicht durch quälenden Husten gestört wird.— Bei einem anderen Patienten, Hoffmann, der an Neurasthenie mit Schlaflosigkeit, Aufgeregtheit und starken Schmerzen im Kopf und Rücken litt, blieben die gewöhnlichen Gaben wirkungslos, nachdem vorher mit Chloralhydrat und Morphium auch nur ein mangelhafter Erfolg erreicht war. Mit 4,0 Amylenhydrat wurde ein Schlaf von $4\frac{1}{2}$ Stunden erzielt. — Dem Eintritt des Schlafes nach Amylenhydrat geht kein Aufregungsstadium voran, wie es z. B. bei Morphium oft beobachtet wird. Die Gesichtsfarbe verändert sich nicht. Schweissausbruch beobachtete ich nur einmal bei einem Phthisiker, doch litt derselbe schon seit Wochen an starken Nachtschweissen, so dass es kaum statthaft ist, den Schweissausbruch als die Folge des Medicaments anzusehen. Der Schlaf ist je nach der Grösse der Dosis mehr oder minder fest, doch gelingt es immer leicht, die Kranken zu erwecken. Beim Aufwachen sind sie vollständig klar, antworten richtig und schlafen, wenn sie ungestört bleiben, wieder ein. Bei den von uns verwandten Dosen konnte niemals ein Verschwinden der Reflexe constatirt werden. Die Wirkung dieser Dosen erstreckte sich also nur auf das Grosshirn und liess das Rückenmark intakt. Sollte später einmal das Ausbleiben der Reflexe constatirt werden, so würde dies beweisen, dass die Dosis zu hoch gegriffen war.

Die Dauer des Schlafes betrug im Durchschnitt 5—6 Stunden, nach grösseren Dosen 6—8 Stunden. Der hohe Siedepunkt des Amylenhydrats (102° C.) trägt unbedingt dazu bei, die Resorption zu verlangsamen und die Wirkung zu verlängern.

Das Erwachen gleicht vollkommen dem nach natürlichem Schlaf. Die meisten Kranken geben an, dass sie sich gestärkt fühlen. Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Erbrechen wurde nicht beobachtet, abgesehen von 2 besonderen Fällen, die weiter unten angeführt werden sollen. Die Respiration wird nicht geändert. Als Beleg diene folgende beliebige Tabelle, die die Zahl der Atemzüge angiebt.

Dosis		Abends 8 Uhr vor dem Mittel.	Abends 12 Uhr.	Morgens 3 Uhr.	Morgens 6 Uhr.
1	1,0 g	22	20	20	24
2	1,6 g	18	22	20	20
3	1,6 g	24	20	24	24
4	2,0 g	21	19	20	22
5	2,0 g	18	14	16	19
6	2,4 g	32	34	30	34
7	2,4 g	16	18	18	19
8	2,4 g	20	20	22	20
9	2,8 g	19	18	16	18
10	3,2 g	28	26	26	30
11	3,2 g	18	18	16	18
12	4,0 g	20	20	18	18
13	4,0 g	26	22	24	25
14	4,5 g	16	14	16	16

Die Qualität der Atemzüge unterscheidet sich nicht von der im normalen Schlaf. Die Atmung ist wie bei normalem Schlaf etwas verlangsamt und vertieft, doch ist von einer besonderen Vertiefung der Atemzüge durch Erregung des Atemcentrums, wie es beim Urethan beobachtet wird, nichts zu bemerken.

Die Pulsfrequenz nimmt meist nur um wenige Schläge ab, wie im normalen Schlaf. Folgende Tabelle, die der obigen entspricht, mag als Beleg dienen:

Dosis		Abends 8 Uhr vor dem Mittel.	Abends 12 Uhr.	Morgens 3 Uhr.	Morgens 6 Uhr.
1	1,0 g	88	86	80	84
2	1,6 g	100	102	96	100
3	1,6 g	72	72	70	74
4	2,0 g	92	90	90	98
5	2,0 g	76	72	72	70
6	2,4 g	102	108	106	114
7	2,4 g	84	48	48	52
8	2,4 g	80	78	76	76
9	2,8 g	116	108	110	112
10	3,2 g	80	84	86	86
11	3,2 g	100	96	92	98
12	4,0 g	78	76	76	72
13	4,0 g	108	108	106	110
14	4,5 g	60	64	66	66

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass ausser bei Nr. 7 eine wesentliche Veränderung der Pulsfrequenz nicht stattgefunden hat.

Nr. 7 betrifft eine Frau Pr., 28 Jahr alt, die an Icterus catarrhalis mit Pruritus und Agrypnie litt. Patientin klagte viel über unerträgliches Hautjucken, das sie am Einschlafen verhinderte. Am 28. IX. Abends 8 Uhr erhält sie 2,4 g. Amylenhydrat. Nach 10 Minuten trat Schlaf ein, der bis zum Morgen andauerte. Während der Nacht wachte Patientin nicht auf. Das Hautjucken war am Morgen geringer, das Allgemeinbefinden bedeutend gebessert. Auffallend war die Abnahme der Pulsfrequenz auf die Hälfte. Es lenkte sich natürlich gleich der Verdacht auf den Icterus, von dem es ja bekannt ist, dass er oft eine sehr starke Verlangsamung des Pulses bedingt. Da auch am Tage über der Puls stets unter 60 Schlägen blieb, so

ist wohl anzunehmen, dass das Schlafmittel keinen Anteil an der Abnahme der Pulsfrequenz hatte.

Um etwa eintretende qualitative Aenderungen des Pulses festzustellen, wurden bei Personen mit gesundem und krankem Circulationssystem, denen am Tage Amylenhydrat gereicht wurde, von Herrn Prof. Riegel Sphygmogramme aufgenommen. Die Curven wurden in jedem Falle vor und nach Einnahme des Mittels gezeichnet. Ich führe zur Illustration von 2 Personen die Sphygmogramme an.

Fall 1.

Katharine Schramm, 23 Jahre alt. Hat seit längerer Zeit Schmerzen im Leib und sehr hartnäckige Agrypnie. Objektiver Befund: Ren mobile.

Die Pulscurven sind aufgenommen am 13. IX.

1) Vor der Einnahme von Amylenhydrat. Pulsfrequenz 86.



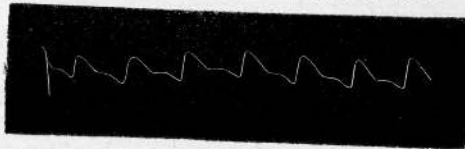
2) Nach der Einnahme. Pulsfrequenz 80.



Fall 2.

Sophie Fink, 18 Jahre alt. Acuter Gelenkrheumatismus mit Endocarditis mitralis.

1) 4 Uhr Nachmittags. Pulsfrequenz 100.



2) 9,30 Abends, d. i. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einnahme von 2,4 g. Amylenhydrat. Pulsfrequenz 72.



3) 10,10 Abends (2 Stunden 10 Minuten nach der Einnahme). Pulsfrequenz 76.



Wenn man obenstehende, zum Beispiel gewählte Curven bei einer Herzgesunden und einer Herzkranken vergleicht, so ergibt sich, dass eine wesentliche Veränderung der Grösse und Form der Pulscurve durch Amylenhydrat nicht herbeigeführt wird. Keinesfalls ist eine Abnahme, eher eine geringe Zunahme der Pulsspannung zu bemerken. — Nach dem Erwachen ist schlechter Geschmack im Munde und übler Geruch, wie er oft nach Paraldehyd den Kranken und auch die Umgebung in höchst unangenehmer Weise belästigt, in keinem Falle beobachtet worden. Doch will Lehmann, wie er in der oben erwähnten Mitteilung erwähnt, in Ausnahmefällen lästigen Exhalationsgeruch bemerkt haben. Ebenda erwähnt er 2 Fälle, wo das Mittel, nachdem es (3 g.) am Abend verabreicht worden war und guten Schlaf erzeugt hatte, am folgenden Morgen leichtes Übelsein und Magendrücken hervorrief — Beschwerden, die sich bis Mittag völlig verloren.

Ob eine Gewöhnung eintritt, lässt sich bei der verhältnissmässig kleinen Anzahl von Beobachtungen noch nicht sagen.

Am längsten wurde das Mittel bei einem Patienten mit vielfachen Bronchiectasen gereicht, bei dem die Zahl der Einzelgaben über 40 betrug. Jedenfalls war es bei den bisherigen Versuchen nicht nötig, die Dosen auch bei öfters wiederholter Anwendung zu steigern.

Unangenehme Nebenwirkungen wurden nur in 2 Fällen bemerkt, wenn wir von den Fällen absehen, wo das in Gelatine-kapseln verabreichte Mittel leichte Magenbeschwerden verursachte. Eine Hysterica geriet nach Einnahme von 2,4 g. in einen rausch-artigen Zustand. Die Haut des Gesichtes war gerötet, die Augen glänzend, der Puls beschleunigt. Sie zeigte eine grosse Neigung zum Schwatzen und gab auf Befragen an, sie fühle sich wie betrunken. Nach 4 Stunden trat erst Schlaf ein. Ein anderer Patient nahm Nachts um 1 Uhr 2,4 g. Am nächsten Morgen „fühlte er noch, dass er unter der Wirkung eines Hypnoticum stehe“. Vielleicht war daran die sehr späte Einnahme des Mittels schuld. Derselbe Patient, der das Amylenhydrat wegen eines Magenleidens stets per Klyisma nahm, gab an, dass er schon nach 2—3 Minuten den an Pfefferminzöl und Campher erinnernden Geschmack des Amylenhydrats im Munde gespürt habe. Thierfelder und Mering (l. c.) haben ja nachgewiesen, dass die tertiären Alkohole, also auch das Amylenhydrat, beim Kaninchen an Glycuronsäure gebunden im Harn erscheinen, beim Menschen aber durch die Lungen ausgeschieden werden. Da die Angaben des Patienten (Arzt) durchaus zuverlässig sind, so dürfte wohl die Annahme nicht fern liegen, dass die Ausscheidung des im Darmtraktus aufgenommenen Amylenhydrats sehr bald ihren Anfang nimmt. — Bei Kranken mit Lungenaffektionen, insbesondere bei Phthisikern, konnte eine Vermehrung des Hustenreizes nicht konstatiert werden. Indess war der Schlaf nicht so tief, dass starke Ansammlung von Bronchialsekret nicht Husten auslöste. Ein Patient, der die maulvolle Expektorations

zeigte, wachte mehrmals in der Nacht auf, hustete ein grosses Quantum Sputum aus und schlief dann sofort wieder ein.

Besonders gute Dienste leistete das Amylenhydrat bei Icterus und icterischem Hautjucken. Das Mittel wurde bei einem Icterus catarrhalis mit sehr starkem Pruritus und Schlaflosigkeit und bei einer Cholelithiasis mit denselben Erscheinungen angewandt, und in beiden Fällen nicht bloss der lang herbeigesehnte Schlaf erzeugt, sondern auch eine deutliche Abnahme des Juckens konstatiert. Aber auch aus anderen Gründen würde das Amylenhydrat dem von Eichhorst bei Icterus am meisten empfohlenen Chloralhydrat vorzuziehen sein. Es ist ja bekannt, dass Icterus sehr oft mit einer bedeutenden Pulsverlangsamung einhergeht. Frerichs beobachtete in einem Falle sogar nur 21 Schläge. Wir wissen, dass die Ursache hiervon in dem Einfluss der Gallensäuren auf das Herz, und zwar die Ganglien desselben, nicht den Vagus zu suchen ist, wie es W. Leggs¹⁾ Versuche zweifellos festgestellt haben. Wenn nun auch bis jetzt nicht besondere sonstige Veränderungen im Charakter des Pulses konstatiert sind, so wird man doch einem Mittel den Vorzug geben, das erwiesenermassen das Herz völlig intakt lässt. Im speziellen gegen das Chloralhydrat wären noch die Beobachtungen Wernichs²⁾ anzuführen, der nach Einnahme von Chloralhydrat hat Icterus entstehen sehen.

Dass das Amylenhydrat bei allen Kreislaufstörungen vor dem Chloral den Vorzug verdient, bedarf kaum einer besonderen Erwähnung, nachdem wir oben ausführlicher die schädigenden Wirkungen der gechlorten Alkohole auf den Blutdruck angeführt haben. Es wird sich das Mittel ganz besonders zur Anwendung

¹⁾ W. Legg. An inquiry into the cause of the slow puls. in jaundice, Proceed of the Roy. society. 1876, Nr. 169.

²⁾ A. Wernich. Über Icterus nach Anwendung von Chloralhydrat. Deutsches Archiv für klin. Medizin XII, pag. 32.

empfehlen bei allen Zuständen, wo der Blutdruck ein abnorm niedriger ist oder ein Collaps befürchtet werden muss.

Contraindicationen für die Anwendung des Amylenhydrats haben wir bis jetzt nicht gefunden, nur ist bei schweren Magenleiden und ulcerösen Processen im Pharynx die Anwendung per anum angezeigt. Hierbei kommt in Betracht, dass das Mittel die Rectalschleimhaut gar nicht zu reizen scheint. Ein Patient, der nach Clysmata Chloralhydrat jedesmal eine Reizung der Darmschleimhaut, begleitet von einem schleimigen, 1—2 Tage anhaltenden Ausfluss aus dem Rectum bekam, ertrug das Amylenhydrat im Clysmata ausgezeichnet.

Auch bei Kehlkopftuberkulose haben wir das Mittel ohne Schaden gereicht. Üble Erscheinungen, wie sie bei Paraldehyd (Übelkeit, Erbrechen, Hustenanfälle mit grosser Aufregung) früher dahier ¹⁾ beobachtet wurden, sind nicht bemerkt worden.

Wenn wir zum Schluss die an hiesiger Klinik gewonnenen Resultate kurz präcisiren wollen, so müssen wir sie dahin zusammenfassen, dass das Amylenhydrat ein sicher wirkendes und brauchbares Hypnoticum ist, das stärker als der Paraldehyd wirkt und letzteren vollkommen zu ersetzen im Stande ist, zumal es den Paraldehyd an Geschmack und Geruch übertrifft. Der allgemeinen Anwendung dürfte für jetzt nur der verhältnissmässig noch hohe Preis, sowie die etwas unbequeme Medication im Wege stehen.

¹⁾ Dr. C. v. Noorden. Paraldehyd als Schlafmittel. Centralblatt für klin. Med. 1884, Nr. 12.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Riegel, fühle ich mich verpflichtet, für die bei Abfassung dieser Arbeit mir in freundlichster Weise gewährte Unterstützung den verbindlichsten Dank auszusprechen.



14876