

60. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

München, 25.—29. April 1954

Die ost- und westdeutschen Internisten trafen sich unter dem Vorsitz von *H. H. Berg*, Hamburg, in der großen Kongreßhalle des Ausstellungsparks in München. Zum Gedächtnis von *Paul Ehrlich* sprach *G. Domagk*, Wuppertal-Elberfeld, über „Stand und Ziel der Chemotherapie“. Er kennzeichnete die Entwicklung der Chemotherapeutica: Sulfonamide, Antibiotica, Isonicotinsäurehydrazid und Thiosemicarbazone und erwähnte auch die hochwirksamen Chinon-Derivate¹⁾, deren pharmakologische Beurteilung aber noch nicht abgeschlossen ist. Zum Gedächtnis von *Emil von Behring* sprach *H. Schmidt*, Marburg, Behring-Preisträger von 1948, über „Autoantikörper“, die vom Organismus gebildet werden, wenn körpereigene Substanzen als gewebefremd empfunden, wie z. B. bei der hämolytischen Anämie, die auf eine Auto-Hämagglutination zurückzuführen ist.

Eines der Hauptthemen des Internisten-Kongresses: Potenzierte Narkose und kontrollierte Hypothermie behandelte die sehr komplexe pharmakologische Wirkung der Phenothiazin-Derivate „Megaphen“, „Atosil“, „Dibutil“, „Padisal“ und „Litabon“²⁾ und ihre Anwendung in der Chirurgie, Psychiatrie und Neurologie. Wie Acetylcholin, Nicotin, Curare, Mg²⁺, Methonium, Spartein und Atropin in großen Dosen sind die Phenothiazin-Derivate Ganglienblocker. Megaphen ist der interessanteste dieser Stoffe, es besitzt außer seiner starken Wirkung auf das vegetative Nervensystem, obwohl es selbst kein Narcoticum ist, die Fähigkeit, einige Narcotica und Hypnotica zu potenzieren. Der Chirurg *H. Laborit* (Paris), der auf der Suche nach Medikamenten, die den Patienten vor einem „stress“ bewahren, sehr viel über die Phenothiazine gearbeitet hat, meint, der Grund dieser Potenzierung könnte vielleicht die Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn sein, die beim Megaphen beobachtet wurde. Diese Ansicht konnte aber nicht bestätigt werden. Die Neurophlegie (Dämpfung bestimmter Gebiete des Stammhirns und des vegetativen Nervensystems), die durch die potenzierte Narkose verwirklicht ist, verhindert ungeordnete, pathologische Reaktionen des Organismus und reduziert die Intensität der Lebensvorgänge, senkt z. B. die Körpertemperatur (um ~ 2 °C). Der Pharmakologe *H. Wirth* (Farbenfabr. Bayer) betonte, daß die Senkung der Körpertemperatur auch mit bedingt ist durch die adrenalytische Wirkung auf die peripheren Kapillaren; es handelt sich also um eine kombinierte periphere und zentrale Wirkung. Die Stoffwechselseenkung ist nicht groß, wie man anfänglich geglaubt hat, in Wiederholung schon gar nicht. *Wirth* machte auf den Synergismus mit lähmenden Stoffen und Antagonismus mit zentralerregenden Stoffen aufmerksam. Bei Untersuchungen über das Schicksal des Megaphens im Organismus mit Isotopen-markierter Substanz wurde es an der Peripherie gefunden. Nach 2 h ist es in der Leber „entgiftet“ (destrukturiert).

Bei der kontrollierten Hypothermie werden die Patienten zusätzlich zur potenzierten Narkose durch Auflegen von Eisbeuteln weiter unterkühlt. Die Temperaturen sind noch umstritten; im Tierexperiment ist man bis auf 10 °C Körpertemperatur heruntergegangen; beim Menschen setzt ab 21° C die Gefahr des Herzflimmerns ein. Eine Unterkühlung einzelner Körperteile ist angestrebt, bisher aber nicht ausführbar. Man beherrscht die tiefen Temperaturen beim Menschen noch nicht; vor allem beim Wiedererwärmen gab es Todesfälle. *W. Schiessle*, Freiburg, berichtete über klinische Erfahrung mit kontrollierter Hypothermie in der Herzchirurgie. Er empfiehlt im Gegensatz zu *Laborit*, wenig Medikamente zu geben; Morphin gilt als kontraindiziert. *E. Rehn*, Freiburg, betonte, daß Megaphen ungewollte Nebenwirkungen bei der Operation durch schonende Enttraumatisierung bekämpft. Die Ausschaltung neurovegetativer Störungen gelingt vortrefflich. Bei operationsgefährdeten Patienten ist der Chirurg aber trotz des enttraumatisierenden Einflusses der potenzierten Narkose keinesfalls der Sorge um postoperative Komplikationen enthoben. Diese Patienten müssen durch sorgfältige Vorbehandlung, evtl. durch Blutübertragung, operationsfest gemacht werden. 10 Todesfälle sind bei der Hibernisation vorgekommen.

L. Zürn gab als Anästhesist praktische Hinweise für die potenzierte Narkose und die kontrollierte Hypothermie. Der künstliche Winterschlaf mit einer kombinierten Unterkühlung ist indiziert bei schweren Eingriffen, bei großen Verbrennungen, Tetanus, schweren postoperativen Infektionen und der Basedowkrise. 2—3 Tage Winterschlaf sind durchführbar. *Zürn* empfiehlt aber, ihn nur anzuwenden, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen keinen Erfolg hatten. Bei sonst aussichtslosen Fällen wurden 6 % durch künstlichen Winterschlaf gerettet. Die Me-

thode hat sich aber noch nicht grundsätzlich durchgesetzt, da man die Temperaturen auf 15—20 °C senken müßte, wobei aber Herzflimmern einsetzt.

In der Psychiatrie gibt es nach *F. Flügel*, Erlangen, zwei verschiedene Megaphen-Therapien. Die Schlaftherapie, bei der Megaphen kombiniert mit Schlafmitteln intravenös gegeben wird, will bei einem sehr erregten Patienten die Erregungsspitze abbrechen und ihn ruhig stellen. Bei der Umstellungstherapie, bei der Megaphen in Dosen, die zwischen 250 und 500 mg pro die schwanken, oral verabreicht wird, werden 3 Phasen beobachtet. In der ersten Phase, die 8—10 Tage andauert, herrscht gesteigerte Müdigkeit und psychisch verminderte Reizbarkeit vor, während in der zweiten vermehrte Unruhe und physische Störungen, z. B. Hautreizungen, auftreten. Die Dauer schwankt zwischen wenigen Tagen und Wochen. Kranke, die auf die Therapie nicht ansprechen, kommen nicht über diese Phase hinaus; bei ihnen muß die Behandlung abgebrochen werden. Die dritte Phase kann mit Heilung gleichgesetzt werden, ein neuer Gleichgewichtszustand tritt ein, eine „Harmonisierung der Persönlichkeit“. Die theoretischen Grundlagen dieser Wirkung sind noch unbekannt. Indiziert ist die Methode bei manisch-depressiven und schizophrenen Psychosen, organischen Hirnstörungen und dem Status epilepticus.

Behandlung von Schlafmittelvergiftungen

Über dieses Thema gingen die Meinungen auseinander. Dänische und schwedische Ärzte haben eine neue Art der Behandlung eingeführt, durch die die Mortalität von Schlafmittel- und Morphin-Vergiftungen auf ein Zehntel reduziert werden konnte. In Spezialkliniken werden schwere Vergiftungsfälle von geschultem Personal einige Tage intensiv behandelt. *C. Clemmesen*, Kopenhagen, vertritt die Ansicht, daß man bei derartigen Vergiftungen keine Stimulantien, wie Cardiazol, Picrotoxin, Coramin oder Pervitin geben sollte, da keine Kreislaufschwäche vorliegt, sondern hauptsächlich Gefäßinsuffizienzen, weshalb Atemhilfe das wichtigste sei. Magenspülungen sind seiner Meinung nach wertlos, da meist die Vergiftungen erst bemerkt werden, wenn das Barbiturat längst den Magen verlassen hat. *Clemmesen* behandelt mit Serum und künstlicher Respiration. Zur Verhütung von Pneumonien gibt er Penicillin. Solange für die Barbiturate kein Antidot bekannt ist, wie es für Morphin das N-Allyl-normorphin ist, muß man nach Ansicht der nordischen Ärzte versuchen, den Patienten durch künstliche Beatmung am Leben zu erhalten, bis die Konzentration der Barbiturate im Plasma unter die narkotische Dosis gesunken ist. Es wurde über verschiedene Beatmungsverfahren berichtet, besonders über ein neues Atmungsgerät des Drägerwerks.

Der Pharmakologe *F. Hahn*, Düsseldorf, zeigte an Ergebnissen von Tierversuchen, daß bei Veronal-Vergiftungen Coramin und Pervitin nicht indiziert sind, Cardiazol und Picrotoxin aber sehr geeignet sein können. Eine Reihe von Medizinern stellte sich trotz der dänischen Erfolgszahlen auf den Standpunkt, daß bei schweren Vergiftungen Cardiazol unerlässlich sei, nicht um einen vollen Weckeffekt zu erzielen, sondern nur um den jeweils lebensbedrohlichen Zustand zu kompensieren.

Bei der Diskussion schälte sich die Ansicht heraus, daß in großen Kliniken die neue Methode sehr zu empfehlen, in kleinen aber und in der ärztlichen Praxis Cardiazol nicht zu entbehren sei.

Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

K. Hansen, Lübeck, teilt die pathologischen Wirkungen der Medikamente ein in Intoxikationen, allergische Reaktionen und verschiedene mittelbare Folgeerscheinungen. Allergische Erscheinungen nach Arzneimittelgaben, deren Prototyp der anaphylaktische Schock ist oder am Gewebe die allergische Entzündung, werden heute in zunehmender Zahl beobachtet. Sie lassen sich im Expositionsversuch nachweisen, bei dem Antigen (Medikament + Serumweiß) und Antikörper reagieren, wenn eine Allergie vorliegt. Penicillin und Streptomycin können nach wiederholter Injektion leicht Antigene bilden. Darum richtete *Hansen* an alle Kollegen die dringende Mahnung, Penicillin, Streptomycin und die anderen Antibiotica nur nach exakter Diagnose gezielt einzusetzen. Bei gut verlaufenden Krankheiten sollen sie nicht angewandt werden, damit der Organismus nicht im Ernstfall sensibilisiert ist und allergisch reagiert. Alle, die mit Streptomycin umgehen, erwerben dagegen eine Sensibilisierung: von Schwestern, die 300 Injektionen gegeben haben, sind 90 % sensibilisiert!

¹⁾ Vgl. diese Ztschr. 66, 162 [1954].

²⁾ S. a. diese Ztschr. 66, 210, 238 [1954].

Der Dermatologe J. Kimmig, Hamburg, wies darauf hin, daß nicht nur die Arzneimittel, sondern auch ihre Abbauprodukte allergische Reaktionen auslösen können. Jede Molekel kann zum Allergen werden, wenn sie durch eine reaktionsfähige Gruppe mit Proteinen eine chemische Verbindung eingeht. Im Anschluß an die Antigen-Antikörper-Reaktion wird die proteolytische Aktivität der eiweißabbauenden Fermente gesteigert, und es werden Polypeptide gebildet mit Eigenschaften, wie sie vom Leukotoxin her bekannt sind.

Die Antibiotica greifen tief in die Vorgänge des Organismus ein: Tetracyclin z. B. verändert das biologische Gleichgewicht: die *Coli*-Kulturen gehen zurück und *Bakterium proteus* tritt in Reinkultur auf.

P. Petrides, Düsseldorf, hob die beträchtliche Vermehrung von Blut- und Knochenmarkschäden durch die modernen Medikamente, vor allem durch Chloromycetin hervor, denen ein allergischer Entstehungsmechanismus zugrunde liegt.

Der Pharmakologe K. Soehring, Hamburg, lehnt die bisherige Auffassung ab, daß neben der Antigen-Antikörper-Reaktion die Freisetzung von Histamin allein für das allergische Syndrom verantwortlich sei. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß z. B. 5-Oxytryptamin (Serotonin) ein körpereigener, blutdrucksenkender Wirkstoff, ebenfalls allergische Erscheinungen verursacht. Auch andere Aminosäure-Abbauprodukte sollten daraufhin geprüft werden. Soehring forderte abschließend, daß neue Arzneimittel erst dann der Klinik übergeben werden, wenn nicht nur ihre „interessanten“ Wirkungen, sondern auch ihre Nebenwirkungen soweit wie möglich pharmakologisch geklärt sind.

Pharmazeutische Ausstellung

Von den fünf Gängen der großen Kongreßhalle hatten die technischen Firmen mit medizinischen Instrumenten und Apparaturen zwei belegt, an den anderen hatten 97 pharmazeutische Firmen ausgestellt. Die neuen Präparate waren an den größtenteils sehr dekorativen Ständen auffällig gekennzeichnet. Die vielen Kombinationspräparate, die für Mediziner sehr interessant und wichtig sein können, bieten chemisch nichts Neues und werden hier nicht erwähnt. Den Chemiker interessieren besonders die synthetischen Wirkstoffe, wie z. B. die Phenothiazine, die der Medizin ganz neue Wege öffnen.

In den Laboratorien der *Promonta*, Hamburg, wurde ein Phenothiazin-Derivat entwickelt, das nach den pharmakologischen und klinischen Untersuchungen eine ähnlich polyvalente Wirkung zeigt wie das „Megaphen“. Die Indikationen sind die gleichen, die Vorzüge und Nachteile gegenüber Megaphen werden sich in der Praxis herausstellen. Es ist ein N-Methylpiperidyl(3)-methylphenothiazin, genannt „Pacatal“. In Form von Ampullen und Tabletten zu je 50 mg ist es erhältlich.

Einen Fortschritt in der Cholangiographie verspricht das „Biligradin“, ein Röntgenkontrastmittel der *Schering AG.*, es ist eine N,N'-Adipin-di-(3-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure). Es wird intravenös appliziert und gestattet, nicht nur die Gallenblase, sondern auch die extra- und intrahepatischen Gallengänge darzustellen, und ermöglicht dadurch eine differenzierte Gallendiagnostik. In den Vorträgen über neue diagnostische Methoden wurde während des Kongresses hierüber berichtet.

Das Angebot an Appetitregulanten zeigte, daß man bemüht ist, der Fettsucht mit Hilfe von Medikamenten Einhalt zu gebieten. Die chemische Zusammensetzung der drei neuen Präparate ist sehr verschieden. „Preludin“ von C. F. Boehringer, Ingelheim, ist ein 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid. „Pesomin“ von Gebr. Giulini, Ludwigshafen, ein 5-Methyl-(1,2'-dibrom-2'-phenyl-äthyl)-hydantoin, soll den Appetit nicht nur dämpfen, sondern ihn zugleich von Süßigkeiten auf Saures, Pikantes und Obst hin verändern. „Ritalin“ von der *Ciba*, α -Phenyl- α -piperidyl(2)-essigsäure-methylester, ist hauptsächlich ein zentrales Stimulans, während die beiden anderen nur leicht anregend wirken sollen. Kombiniert mit dem Antihistamin Pyribenzamin ist Ritalin als stimulierendes Antiallergicum „Pli-

masin“ im Handel. Findeisen, Dresden, berichtete während des Kongresses über gute Erfahrungen bei über 300 Pollenallergikern.

Barbiturat-freie Schlafmittel brachten die *Schering AG.* und die Deutsche Novocillin-Gesellschaft, München, auf den Markt. „Valamin“ ist (1-Äthinyloxylohexyl)-carbamat, es soll besonders am Mittel- und Stammhirn wirken; „Perlopal“, ein ungesättigter tert. aliphatischer Alkohol, ist im Ausland schon unter dem Namen „Dormison“ bekannt und erprobt. Es soll besonders als Einschlafmittel geeignet sein.

Auffällig war, daß eine Reihe von Firmen Thiobarbiturate herausbrachten. Die *Promonta* bietet gleich drei an: „Inaktin“, Äthyl-(1-methyl-propyl)-thiobarbiturat, das sich für die potenzierte Narkose gut eignen soll, „Trapanal“, Äthyl-(1-methyl-butyl)-thio-barbiturat, als intravenöses Narcoticum, und „Thio-tyr“, 5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäure, das wie Thiouracil als Thyreostaticum wirkt. Das „Kemithal“ der *Rhein-Chemie* ist ein Cyclohexenyl-allyl-thio-barbiturat. Die Thiobarbiturate ermöglichen Kurz-, Dauer- und Basis-Narkosen und sollen besser verträglich sein als die üblichen Barbiturate.

Die *Nordmark-Werke*, Hamburg, bieten ein codein-freies Hustenmittel „Linctussal“ in Saftform an. Das wirksame Agens ist das Natriumsalz der 2,4-Di-tert.-butyl-naphthalin-sulfonsäure. Der hustenlindernde Effekt soll 6 Stunden und länger andauern.

Zwei Kationenaustauscher für verschiedene Indikationen fielen auf: „Masoten“ von Bayer, Leverkusen, ein vernetztes, unlösliches Polymerisat aus 80 % Acrylsäure und 20 % Kaliumacrylat, das für Oedemausschwemmungen bestimmt ist, und „Huminit“ des *Bastian-Werkes*, München, wasser- und fettunlösliche Calciumsalze von Huminsäure, das zur Behandlung der Hyperacidität in die Therapie eingeführt wird.

Das Antirheumaticum „Osadrin“ der *Knoll AG.*, Ludwigshafen, enthält das Diäthylamino-äthanol-Salz des 1,4-Diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin kombiniert mit Aminophenazon und Procin bzw. p-Aminobenzoesäure. Das Pyrazolidin-Derivat vermag Aminophenazon in konzentrierter Form in Lösung zu bringen, wodurch bei der kombinierten Anwendung ein verstärkter analgetischer, antiphlogistischer und antipyretischer Effekt erzielt wird, und zeigt, verglichen mit anderen Pyrazol-Derivaten, in der obigen Kombination die beste örtliche Verträglichkeit. Die Kombination soll im Vergleich mit 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin, dem Wirkstoff des „Irgapyrin“, den Vorteil haben, daß sie auch die Eierweißentzündung zu hemmen vermag. „Osadrin“ ist in Ampullen, Bohnen und Suppositorien im Handel.

Die *Rhein-Chemie* hat den Vertrieb des Epilepticums „Mysoline“, 5-Phenyl-5-äthyl-4,6-dioxo-hydro-pyrimidin, in Deutschland übernommen, das von der I. C. I. entwickelt wurde. Seine Wirkung ist spezifisch antikonvulsiv; es wird von guten Erfolgen bei der Behandlung des Grand mal berichtet. Es wird in Form von Tabletten zu je 0,25 g verabreicht.

Von den *Stickstoffwerken Linz* übernahm die *Rhein-Chemie* das Präparat „Imbretil“, Hexamethylen-1,6-bis-carbamino-yl-cholembromid, das Muskelrelaxans mit der bisher längsten Wirkungs-dauer. Eine einmalige Applikation von mehr als 0,1 mg/kg führt zu einer Lähmung, die sich evtl. über Stunden erstreckt. Mengen, die eine vollständige Muskelrelaxation herbeiführen, zeigen noch keine nicotin-artig erregenden oder muscarin-ähnlichen Nebenwirkungen.

„Thiomerin“, ein neuartiges Diureticum, unterscheidet sich in seinem Aufbau hauptsächlich dadurch von den gebräuchlichen organischen Quecksilber-Verbindungen, daß an die Stelle des Theophyllins die Thioglykolsäure getreten ist. Man führte diese —S—CH₂—COOH-Gruppe ein, weil man einen wesentlichen Teil der toxischen Wirkung der Quecksilberdiuretica darauf zurückführt, daß diese Substanzen SH-Blocker sind und in die Funktionen einiger Enzymsysteme eingreifen. Thiomerin, das Dinatriumsalz der N-(Carboxymethyl-mercapto-Hg(II)-methoxypropyl)-camphoramidsäure ist ein Präparat der *Wyeth Lab. Inc.*, Philadelphia, und wird in Deutschland von C. F. Asche, Hamburg, vertrieben. Im allgem. wird es subkutan injiziert, man kann es aber auch intravenös oder intramuskulär spritzen.

—Wf. [VB 565]