

7. Bei der diabetischen Stoffwechsellaage — abgesehen vom Koma — ist der Mineralstoffwechsel — gleich ob bei leichtem oder schwerem Diabetes — ungestört.

8. Die Magensekretionsverhältnisse lassen keinen Schluß auf die diabetische Stoffwechsellaage zu.

Literatur: BODATJAN u. OSTROWIDOFF, Arch. Verdgskrkh. 50, 216 (1931). — BORIS KLEIN, Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 359 (1932). — DETRE u. SIVO, Z. exper. Med. 46, 594 (1925). — HELLER, Med. Klin. 1931, 1454. — HOHLWEG, Dtsch. Arch. klin. Med. 108, 255 (1912). — KALK, Z. klin. Med. 109, 118 (1928). — KATSCH, Arch. Verdgskrkh. 43, 224 (1928). — KESSLER u. ALBERS, Zbl. Gynäk. 1933, 2479. — KLEIN, Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 359 (1932). — P. MEYER, Klin. Wschr. 1930, 1578. — MEYER-BISCH, Erg. inn. Med. 32, 267 (1927). — UMBER, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 1925. (3. Aufl.). — E. WICHMANN, Dtsch. med. Wschr. 1935, 749. — E. WICHMANN u. GATZWEILER, Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 208 (1927).

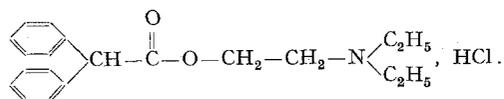
TRASENTIN.

Von

Privatdozent Dr. ROLF MEIER.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba.

Gewisse lästige Nebenwirkungen, wie die Pupillenerweiterung, die Hemmung der Speichelabsonderung und Auftreten sympathischer Reizerscheinungen am Herzen, beeinträchtigen den allgemeinen Gebrauch des Atropins als Spasmolyticum. Es wurde daher schon mehrfach versucht, geeignete Ersatzstoffe zu finden, denen bei ähnlicher Wirkungsart jene unerwünschten Erscheinungen fehlen. Eine größere Untersuchungsreihe führte zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß eine Anzahl einfacher basischer Ester der Diphenyl-essigsäure bei guter spasmolytischer Wirksamkeit diese Nebenwirkungen im pharmakologischen Versuch nicht oder in stark herabgesetztem Maße besitzen. Unter ihnen wurde das Chlorhydrat des Diphenylelessigsäure-diäthylaminoäthanol-esters als der am besten geeignete Vertreter ausgewählt. Es kommt unter dem Namen *Trasentin* in den Handel. Nachfolgend ist seine Strukturformel wiedergegeben:



Die Verbindung bildet weiße Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 114°C , in Wasser ist sie spielend leicht löslich. Die farblose Lösung kann ohne Veränderung des Stoffes sterilisiert werden und erweist sich als haltbar.

Die pharmakologische Wirksamkeit und der Angriffspunkt krampflösender Stoffe ergibt sich am deutlichsten aus dem Vergleich mit bekannten, in gleicher Richtung wirksamen Körpern, insbesondere Atropin und Papaverin.

Die allgemeine Wirkung am glattemuskuligen Organ sei zunächst durch den Vergleich am isolierten Kaninchendarm belegt. Die Versuche wurden in der üblichen Weise mit wiederholter und einzelner Dosis vorgenommen.

Am spontan tätigen Kaninchendarm beginnt Trasentin in Konzentrationen von 10^{-7} die Kontraktionen zu beeinflussen, bei 10^{-6} hemmt es sie deutlich. Die Wirkung tritt allmählich ein und ist nach Entfernung des

Stoffes gut rückgängig. Schon bei einer Konzentration von 10^{-5} ist nahezu vollkommener Stillstand bei immer noch guter Wiederherstellung der Tätigkeit des Darmes zu sehen (Abb. 1).

Wichtiger für die Entscheidung über die krampflösende Wirksamkeit eines Mittels ist seine Wirkung am künstlich durch neurotrope oder muskulotrope Erregungsmittel in Krampfzustand gebrachten Darm. In üblicher Weise wurde die neurotrope Krampferregung durch Acetylcholin und die muskulotrope durch Bariumchlorid bewirkt und jeweils die krampflösende Grenzmenge ermittelt. Es besteht bei allen derartigen Körpern, abhängig von der Empfindlichkeit des Darmes, eine gewisse Schwankungsbreite, die nur durch eine große Zahl von Versuchen ausgeglichen werden kann. Kurven von Einzelversuchen haben deshalb immer nur den Wert, den wahrscheinlichsten Mittelwert der Wirksamkeit zu belegen. Die folgenden Abbildungen zeigen die Wirkung des neuen basischen Esters und des Atropins auf den durch gleiche Mengen Acetylcholin ausgelösten Krampfzustand des Darmes (Abb. 2 und 3). Der Wirkungsunterschied ist nicht bei allen Versuchen der gleiche und ist etwas verschieden, wenn man beginnende oder volle krampflösende Wirkung als Vergleichsgrundlage wählt. Im allgemeinen tritt die krampflösende Wirkung des Trasentins bei etwa dem Zwanzigfachen einer gleichwirksamen Atropinmenge ein. Wie bekannt, ist Papaverin gegenüber dem Acetylcholin-spasmus wenig wirksam. Der Diphenylelessigsäureester ist ihm ganz erheblich an Wirksamkeit überlegen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Trasentin eine ausgesprochen am Nerven angreifende krampflösende Wirkung besitzt.

Die Prüfung am muskulär bedingten, durch Bariumchlorid erregten Spasmus ergibt, daß dem Trasentin auch eine starke Wirkung auf diesen zukommt. Wenn auch der Vergleich mit Papaverin dadurch erschwert wird, daß seine Wirkung in vitro von den Versuchsbedingungen etwas abhängig ist, so ist doch bei Gleichheit der Bedingungen und der zugesetzten Menge Bariumchlorid ein recht einheitliches Urteil möglich, das durch den Vergleich mit den Wirksamkeitsangaben der Literatur weiter gesichert wird.

Die volle Lösung des Krampfes am Darm wird durch Papaverin günstigstenfalls bei etwa 10^{-5} bis $5 \cdot 10^{-5}$ erreicht. Demgegenüber zeigt Trasentin eine sicherwirkende Grenzmenge von 10^{-5} . Seiner muskulotropen Wirkung nach

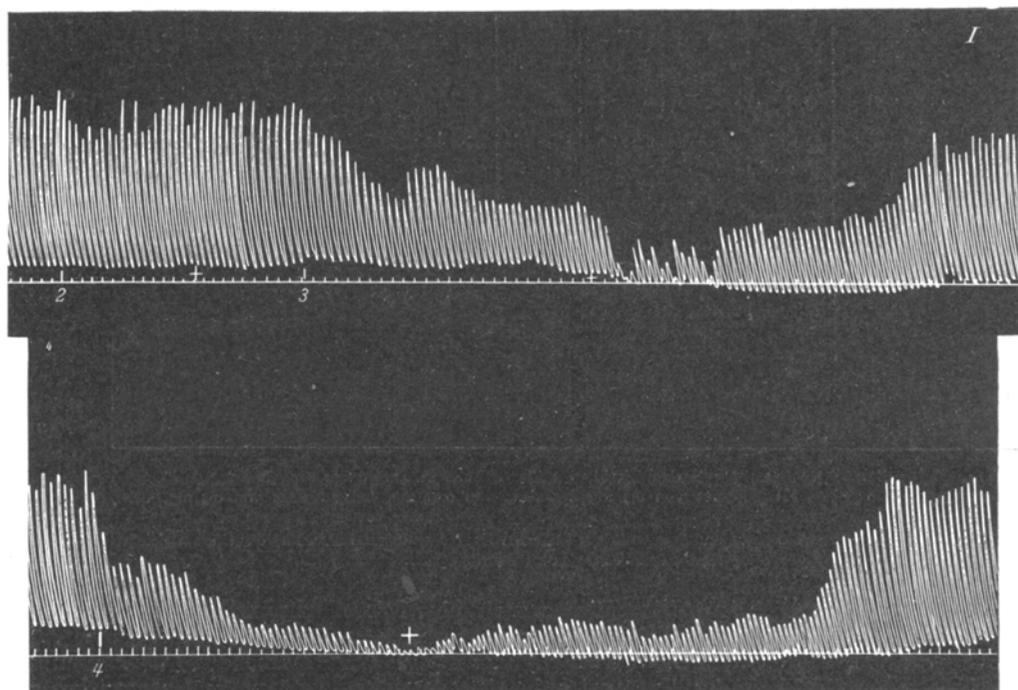


Abb. 1. Wirkung von Trasentin am spontan tätigen isolierten Kaninchendünndarm. 50 ccm Badflüssigkeit, bei 2 Zusatz von 0,005 mg, bei 3 Zusatz von 0,05 mg, bei 4 Zusatz von 0,5 mg Trasentin, bei + Auswaschen mit Tyrodelösung.

kommt es also dem Papaverin mindestens gleich (Abb. 4 und 5). Außerdem ist zu beobachten, daß nach Lösung des Bariumchloridkrampfes durch Trasentim im allgemeinen die Spontanbewegung des Darmes ganz oder zum Teil hergestellt

bewegung herabsetzende Wirkung bei der neuen Verbindung vorhanden ist, und daß ebenfalls der durch parasymphatisch erregende Mittel hervorgerufene Krampf herabgesetzt oder aufgehoben werden kann.

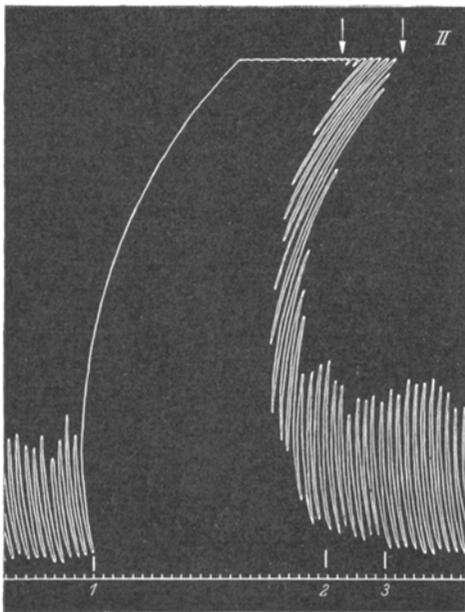


Abb. 2. Bei 1 Zusatz von 0,01 mg Acetylcholin, bei 2 Zusatz von 0,0005 mg, bei 3 Zusatz von 0,005 mg Trasentim.

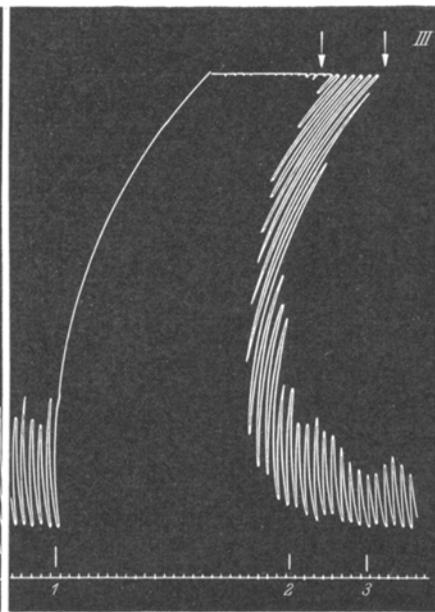


Abb. 3. Bei 1 Zusatz von 0,01 mg Acetylcholin, bei 2 Zusatz von 0,0005 mg, bei 3 Zusatz von 0,0005 mg Atropinsulfat.

Abb. 2 u. 3. Wirkung von Trasentim und Atropin auf den Acetylcholinismus am isolierten Kaninchendarm (gleiches Darmstückchen für beide Versuche). 50 ccm Badflüssigkeit.

wird, während nach krampf lösenden Dosen Papaverin es meist zu vollständiger Lähmung kommt. Atropin wirkt auf den Bariumchloridspasmus erst bei 10^{-3} bis $5 \cdot 10^{-4}$, so daß es im Vergleich zur wirksamen Grenzmenge der neuen Ver-

bindung als Atropin. Ebenso ist die Wirkung auf die Speichelabsonderung nach Pilocarpinerregung am Kaninchen wesentlich geringer als die des Atropins. Nicht einmal durch subletale Dosen der neuen Verbindung wird eine vollständige Aufhebung der Speichelabsonderung hervorgerufen, während sie bei Atropin noch bei 0,001% gut erkennbar ist. Trasentim wirkt hier also 100mal schwächer als Atropin. Ebenso ist die Wirkung auf die Speichelabsonderung nach Pilocarpinerregung am Kaninchen wesentlich geringer als die des Atropins. Nicht einmal durch subletale Dosen der neuen Verbindung wird eine vollständige Aufhebung der Speichelabsonderung hervorgerufen, während sie bei Atropin noch bei 0,001% gut erkennbar ist. Trasentim wirkt hier also 100mal schwächer als Atropin.

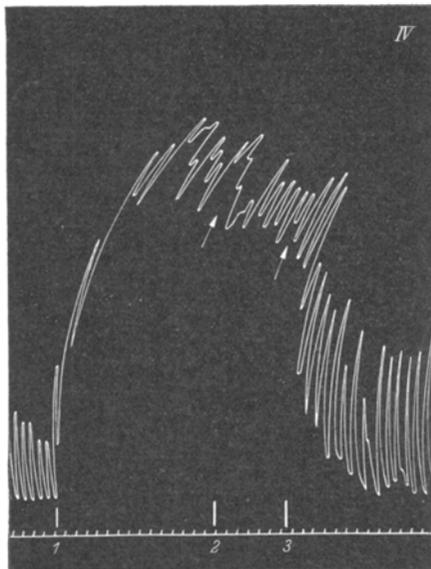


Abb. 4. Bei 1 Zusatz von 12,5 mg Bariumchlorid, bei 2 Zusatz von 0,05 mg, bei 3 Zusatz von 0,5 mg Trasentim.

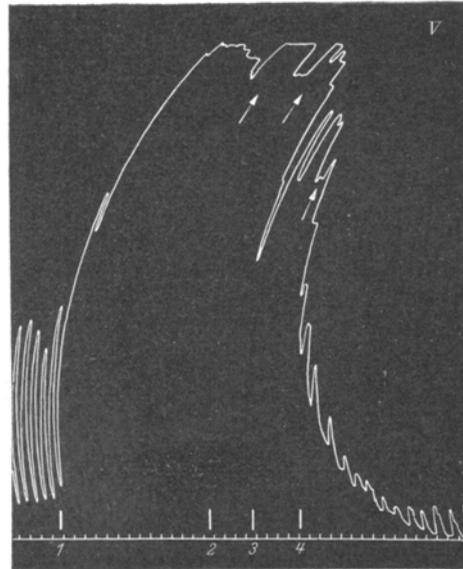


Abb. 5. Bei 1 Zusatz von 12,5 mg Bariumchlorid, bei 2 Zusatz von 0,05 mg, bei 3 Zusatz von 0,5 mg, bei 4 Zusatz von 5 mg Papaverin.

Abb. 4 u. 5. Wirkung von Trasentim und Papaverin am isolierten Kaninchendünndarm (beide Versuche am gleichen Darmstückchen). 50 ccm Badflüssigkeit.

bindung ganz wesentlich an Wirksamkeit zurücksteht. Diese Versuche beweisen, daß das Trasentim am isolierten Kaninchendarm parasymphatisch lähmende Wirkung mit der vollen muskulotropen Wirkung des Papaverins in sich vereinigt.

Die Untersuchung am Darm in situ ergab, daß auch am ganzen Tier eine ausgesprochene, den Tonus und die Pendel-

atropinähnliche spasmolytische Wirkung. Es sind aber im Gegensatz zum Atropin diejenigen parasymphatisch lähmenden Wirkungen, die am Menschen Ursache von störenden Nebenwirkungen sind, insbesondere die pupillenerweiternde und die Speichelabsonderung hemmende Wirkung, abgeschwächt. Neben dieser atropinähnlich am Nerven

Die Toxizität des Trasentins unterscheidet sich von der des Atropins dadurch, daß es bei peroraler Anwendung weniger giftig, bei Injektion etwas giftiger ist als Atropin. Die letale Dosis am Kaninchen ist bei intravenöser Injektion 0,03 g/kg Trasentim gegenüber 0,05—0,07 g/kg Atropin^{2, 3}, bei subcutaner Injektion 0,3—0,4 g/kg Trasentim gegenüber 0,5 bis 0,7 g/kg Atropin^{1, 2}, während bei peroraler Gabe von Trasentim 2,0—2,5 g/kg, von Atropin aber 1,5 g/kg² letal wirken. Auch an anderen Kleintieren ist das Verhältnis der Toxizitätswerte ähnlich, manchmal ein wenig zugunsten, manchmal zuungunsten des Trasentins verschoben.

Die Wirkung des Atropins erstreckt sich in etwa gleicher Stärke auf die meisten Angriffspunkte des parasymphatischen Systems. So tritt Pupillenerweiterung und Hemmung der Speichelabsonderung schon bei kleinen Gaben auf. Der Diphenyllessigsäureester zeigt bei vergleichender Prüfung eine mehr auswählende Wirkung. So verursacht eine 1proz. Lösung am Katzenauge eine sehr geringe, flüchtige Pupillenerweiterung, während sie bei Atropin noch bei 0,001% gut erkennbar ist. Trasentim wirkt hier also 100mal schwächer als Atropin. Ebenso ist die Wirkung auf die Speichelabsonderung nach Pilocarpinerregung am Kaninchen wesentlich geringer als die des Atropins. Nicht einmal durch subletale Dosen der neuen Verbindung wird eine vollständige Aufhebung der Speichelabsonderung hervorgerufen, während sie bei Atropin noch bei 0,001% gut erkennbar ist. Trasentim wirkt hier also 100mal schwächer als Atropin.

Am isolierten Froschherzen ist die acetylcholin-antagonistische Wirkung ebenfalls gering. Während Atropin den Acetylcholinstillstand von 10^{-6} Acetylcholin bei 10^{-8} bis 10^{-7} aufhebt, wirkt Trasentim in Konzentrationen von 10^{-5} . Die parasymphatisch lähmende Wirkung am Herzen ist somit beim Diphenyllessigsäureester im Verhältnis zum Atropin herabgesetzt.

Bemerkenswerterweise besitzt Trasentim eine leichte lokalanästhetische Wirkung. Eine 1proz. Lösung ruft an der Kaninchencornea eine volle Anästhesie vorübergehender Natur hervor.

Wirkungen auf die Kreislauffunktion sind nur in hohen Dosen vorhanden. Erst bei $1/10$ der letalen Dosis kommt es zu vorübergehender Blutdrucksenkung, die Atmung wird bei dieser Dosis noch nicht beeinflusst.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Der Diphenyllessigsäure-diäthylaminoäthanolester (Trasentim) hat eine atropinähnliche spasmolytische Wirkung. Es sind aber im Gegensatz zum Atropin diejenigen parasymphatisch lähmenden Wirkungen, die am Menschen Ursache von störenden Nebenwirkungen sind, insbesondere die pupillenerweiternde und die Speichelabsonderung hemmende Wirkung, abgeschwächt. Neben dieser atropinähnlich am Nerven

angreifenden Wirkung kommt der Verbindung volle papaverinähnliche Wirksamkeit muskulären Angriffspunktes zu. Der neue Ester besitzt somit eine Reihe pharmakologischer Eigenschaften, deren Vereinigung für spasmodische Wirkung in verschiedener Hinsicht besonders günstig erscheint.

Literatur: ¹ CLOETTA, Arch. f. exper. Path. Suppl. 121 (1908). — ² FICKEWIRTH u. HEFFTER, Biochem. Z. 40, 36 (1912). — ³ FROMHERZ, Arch. f. exper. Path. 173, 86 (1933) — Klin. Wschr. 1934, 6—8. — ⁴ v. ISSEKUTZ, Arch. f. exper. Path. 176, 8 (1934). — ⁵ KREITMAYR, Klin. Wschr. 1936, 676. — ⁶ METZNER, Arch. f. exper. Path. 68, 152 (1912). — ⁷ JOACHIMOGLU, Berl. klin. Wschr. 1915, 35.

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DEM NEUEN ANTISPASMODICUM TRASENTIN.

Von

Dr. ULRICH SALOW

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Potsdam
(Dirigierender Arzt: Dr. POZKA).

Unter den Aufgaben der praktischen Medizin ist die Schmerzlinderung seit altersher eine der wichtigsten. Unter den Schmerzen, die den Menschen plötzlich befallen, stehen an erster Stelle die Krampfzustände der glatten Muskulatur. Praktisch die größte Rolle spielen die Spasmen des Magen-Darm-Traktes, der Gallenblase, der Harnwege sowie der Gefäß- und Bronchialmuskulatur.

Prinzipiell lassen sich solche Krämpfe auf 2 Wegen bekämpfen:

1. indem man die Nerven, die das betreffende Muskelsystem versorgen, ausschaltet,

2. indem man die Erregbarkeit der Muskulatur selbst herabsetzt.

Ein Medikament, welches auf dem ersten, also dem neuralen Wege wirkt, ist das Atropin und seine Abkömmlinge. Ein Beispiel für die zweite Wirkungsart bietet das Papaverin. Die Kombination beider wäre ein ideales Mittel gegen spastisch bedingte Beschwerden, wenn nicht die bekannten Nebenwirkungen des Atropins (Sehstörungen, Trockenheit des Mundes usw.) die Anwendung der wirksamen Dosis recht stark behindern würden.

Diese unangenehmen Nebenerscheinungen des Atropins halten das Interesse der pharmazeutischen Industrie an neuen spasmodischen Präparaten in gleicher Weise wach wie das Interesse des praktischen Arztes. So waren wir sofort zur Mitarbeit bereit, als uns vor längerer Zeit die Ciba ein neuartiges Spasmodicum zur klinischen Prüfung übergab, das *Trasentin*, welches sich bereits im Tierversuch als außerordentlich wirksam erwiesen hatte.

Chemisch handelt es sich bei dem *Trasentin* um das Chlorhydrat des Diphenyllessigsäure-2-diäthylaminoäthanol-esters.

Nach entsprechenden klinischen Vorversuchen wählten wir für die einzelnen Anwendungsarten die folgenden Dosierungen:

oral: Tabletten zu 0,075 g,
rectal: Suppositorien zu 0,1 g,
parenteral: 1,5 ccm einer 5proz. Lösung intramuskulär oder subcutan.

Handelte es sich dabei um eine einzige Schmerzattacke, so versuchten wir auch mit einer einmaligen Gabe, sei es in Form von Spritzen, Zäpfchen oder Tabletten, auszukommen, und so verstehen sich die Angaben von Tabelle 2. Bei Dauerdosierungen gaben wir im allgemeinen 3—4mal 1 Tablette pro Tag bzw. 3mal 1 Suppositorium. Eine Dauerbehandlung mit Injektionen haben wir nicht versucht.

Wir gaben das Mittel überall da, wo nach Vorgeschichte und Befund Krämpfe der glatten Muskulatur als Ursache der Krankheit angenommen werden mußten. Es handelte sich dabei um Patienten mit Spasmen im Gebiet des Magen-Darm-Traktes, der ableitenden Harnwege, der Gallenblase und des Bronchialbaumes.

In der großen Mehrzahl der Fälle war das *Trasentin* von prompter, schmerzlindernder Wirkung. Da, wo es versagte,

wie z. B. bei einer schweren Gallensteinikolik, versagten auch Belladonna- und Papaverinpräparate, und es war immer Morphium erforderlich. Verglichen mit Atropin bzw. Belladonna-Präparaten, war *Trasentin* in einzelnen Fällen deutlich überlegen, in anderen Fällen gleichwertig.

Der Eintritt der Wirkung erfolgte bei oraler und rectaler Anwendung etwa nach $\frac{1}{2}$ Stunde, auffallenderweise bei rectaler Anwendung im allgemeinen etwas früher als bei oraler. Bei intramuskulärer Injektion erfolgte der Wirkungseintritt am allerschnellsten, etwa schon nach 10—15 Minuten. Die volle Schmerzlinderung war bald nach Einsetzen der Wirkung erreicht. Die Wirkungsdauer betrug 4—6 Stunden, bisweilen auch nur 3 Stunden. Wir hatten den Eindruck, als ob die schmerzlindernde Wirkung bei rectaler Anwendung länger anhält als bei oraler Gabe.

Die Verträglichkeit war bei allen Darreichungsformen ausgezeichnet. Es wurde in keinem Fall eine lokale Reizung beobachtet. Über allgemeine Nebenwirkungen wurde spontan nie geklagt; nur einige von den Patienten, die das Mittel längere Zeit erhielten, gaben auf besonderes Befragen an, daß sie bisweilen eine ganz geringgradige Trockenheit im Munde verspürten. Sehstörungen oder andere Gleichgewichtsstörungen im vegetativen Nervensystem traten nicht auf.

Die Gesamtzahl der von uns behandelten Fälle beträgt 51. Bei 42 von diesen wurde eine einwandfreie Wirkung registriert. Neunmal versagte das *Trasentin*.

Nach Indikationsgebieten zusammengestellt, ergibt sich im einzelnen das folgende Bild:

Tabelle 1.

	Zahl der Fälle	Erfolge	Versager
1. Ulcus ventriculi und duodeni	12	12	0
2. Gastritis bzw. Gastroenteritis	3	3	0
3. Funktionelle Spasmen im Magen-Darm-Trakt	4	2	2
4. Gallenblasenikolik	3	2	1
5. a) Cystitis	6	4	2
b) Cystopyelitis	14	11	3
6. Nephrolithiasis	5	5	0
7. Bronchialasthma	4	3	1

Die Tabelle erfordert einige Worte der Erklärung. Wenn in Spalte 2 und 3 einfache Erfolge und Versager nebeneinander registriert sind, so muß hinzugefügt werden, daß bezüglich der Intensität der Wirkung alle Grade möglich sind, daß z. B. die Schmerzlinderung bei Spasmen des Magen-Darm-Traktes oder der ableitenden Harnwege fast immer eine hundertprozentige war, d. h. daß hier unter dem Wort „Erfolg“ eine völlige Beseitigung der Schmerzen zu verstehen ist, während das Wort „Erfolg“ beim Bronchialasthma eine wesentlich bescheidenere Auslegung erfordert. Hier beim Asthma bronchiale gelang es, den Anfall von vornherein zu coupieren, nur bei einer Patientin, und auch bei dieser nur ganz im Beginn des Anfalles. Bei den anderen beiden Patienten wurden nur die Schwere des Anfalls und seine Dauer deutlich günstig beeinflußt. Auf der Höhe des Anfalls war in keinem Falle eine überzeugende Wirkung festzustellen. Das *Trasentin* ist also bei der Bekämpfung des Asthmaanfalls dem Asthmolysin unterlegen; man kann es allein nur für leichtere Krankheitsfälle mit Erfolg verwenden und bei schwereren nur, um unter Umständen Asthmolysininjektionen zu sparen. Eine solche Sparwirkung kann mit jeder Darreichungsform erzielt werden. So konnten wir bei einem jungen Mädchen mit schwerem typischem Asthma bronchiale durch *Trasentin*-tablettens langsam einen Abbau der Asthmolysin-spritzen vornehmen und schließlich zur Anfallsfreiheit ohne jede Spritzenbehandlung allein mit *Trasentin*-tablettens kommen. Beweisend für den Nutzen der *Trasentin*-behandlung in diesem Falle war die sofortige Verschlimmerung nach Absetzen des Medikaments und die Wiederbesserung bei Wiedersetzen von *Trasentin*.

Versucht man sich zahlenmäßig ein Bild über Erfolgssicherheit der einzelnen Anwendungsarten zu machen, so ergibt sich die folgende Tabelle 2: