Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität in Bonn.
(Direktor: Prof. Dr. A. Westphal.)

Klinische Erfahrungen mit Proponal.

Von Dr. P. Schirbach, Assistenzarzt der Klinik.

Im Jahre 1903 veröffentlichten Fischer und v. Mering¹⁾ ihre Erfahrungen über eine neue Klasse von Schlafmitteln, die von den bisher gebräuchlichen darin abwichen, daß sie den Derivaten des Harnstoffes angehörten. Bei den Tierversuchen ergab sich die Tatsache, daß von den durchgeprüften Harnstoffderivaten dem Dipropylmalonylharnstoff die größte hypnotische Wirkung zukam. Aus praktischen Gründen wurde aber damals davon Abstand genommen, die Dipropylverbindung für den praktischen Gebrauch zu empfehlen, sondern man entschied sich für die Diäthylverbindung, die zwar an hypnotischer Wirkung der Dipropylverbindung nachstand, dafür aber leichter löslich war und außerdem in ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus spezifischer und eindeutiger erschien. So wurde denn der Diäthylmalonylharnstoff unter dem Namen „Veronal“ in den Handel gebracht; es hat seitdem als recht brauchbares Schlafmittel allgemein praktische Verwendung gefunden.

Neuere Beobachtungen von Fischer und v. Mering²⁾ haben inzwischen gelehrt, daß das zuerst verwendete Präparat des Dipropylmalonylharnstoffes chemisch nicht absolut rein war. Nachdem dann die Herstellung eines chemisch reinen Präparates gelungen war, erwies sich auch dieses als Schlafmittel sehr geeignet, und es wurde neuerdings unter dem Namen „Proponal“ in den Handel gebracht.

Das Proponal ist ein farbloses kristallinisches Pulver, von geringer Löslichkeit in Wasser, dabei fast völlig geschmacklos; nur bei längerem Verweilen auf der Zunge schmeckt es leicht bitter.

Die bisherigen Veröffentlichungen über Proponal, soweit sie

mir vorliegen [Lilienfeld,³⁾ Mörrchen⁴⁾ Kalischer,⁵⁾ Bresler,⁴⁾ Ehrcke⁶⁾] sprechen sich übereinstimmend in günstigem Sinne über die erzielten Wirkungen aus und schienen mir weitere Nachprüfungen des Mittels durchaus zu rechtfertigen.

Bei den von mir angestellten Versuchen bediente ich mich der von der Firma Merck hergestellten Tabletten zu 0,1, die in Wasser gleich zerfallen. Bei der Verabreichung stieß ich, sofern Medikamente überhaupt genommen wurden, niemals auf Widerstand.

Verbraucht wurden im ganzen 97,2 g in 266 Einzeldosen von 0,1—0,8 bei 43 Kranken. Es wurden nur solche Kranke gewählt, bei denen vorher festgestellt war, daß sie ohne Schlafmittel unruhig waren, resp. nicht schliefen. Zwecks genauer Kontrolle wurden die Versuche durchweg in den Wachsälen angestellt, in einigen Fällen auch außerhalb derselben; dann aber am Tage. Zur Ausschaltung von Fehlerquellen wurde in zweifelhaften Fällen das Mittel nach einigen Tagen ausgesetzt und dann zur Vermeidung suggestiver Einflüsse durch ein indifferentes Mittel — Natrium bicarbonicum — ersetzt.

Die 43 Fälle verteilten sich auf folgende Krankheitsbilder: Melancholie 12, Manie 5, Idiotie 2, Dementia praecox 6, Dementia senil. 4, akute Verwirrtheit 1, Zwangsvorstellungen 1, Hysterie 1, Epilepsie 4, Dementia paralytica 5, Lues cerebrospinalis 1, Paralysis agitans 1.

Bei den von Fischer und v. Mering empfohlenen niedrigen Dosen von 0,15—0,2, mit denen ich begann, sah ich nur einmal einen Erfolg, und zwar wurde bei einer Hysterica mit 0,2 nach Verlauf von einer Stunde ein achtstündiger Schlaf erzielt. Nach Verlauf von fünf Tagen mußte dann die Dosis zur Erzielung desselben Effektes auf 0,3 gesteigert werden.

Bei 0,5 beobachtete ich in drei Fällen von Dementia senilis entweder keinen oder nur unvollkommenen Erfolg. In diesen Fällen hatten aber auch andere Schlafmittel in höheren Dosen im Stiche gelassen.

Bei drei hochgradig erregten Paralytikern versagte 0,5 gänzlich, wobei aber zu bemerken ist, daß auch 3,0 Chloralhydrat, 5,0 Paraldehyd und 0,002 Hyoscin + 0,01 Morphium wirkungslos blieben.

0,6 ließen bei einem erregten manischen Periodiker ebenso vollständig wie bei einem schwer erregten Katatoniker im Stich. Auch bei diesen hatten andere Mittel in hohen Dosen versagt. In drei Fällen trat bei 0,6 die erwünschte Wirkung ein. Es handelte sich um drei Frauen, und zwar um zwei mit katonischen Erregungszuständen und um eine sehr erregte Maniaca.

0,7 wurde mit gutem Erfolge in zwei Fällen gegeben, bei einer Maniaca mit starkem Bewegungsdrang und bei einer agitierten Melancholie.

Als höchste Einzeldosis wurde 0,8 bei einer melancholischen Frau mit heftigem Angstaffekt und großer motorischer Unruhe gegeben. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen stellte sich prompt auf 0,8 nach einer halben Stunde ein achtstündiger tiefer Schlaf ein, während vorher mit Dosen von 0,6 und 0,7 nur ein drei- resp. vierstündiger Schlaf erzielt wurde.

In den übrigen 28 Fällen, in denen es sich um einfache Schlaflosigkeit und Unruhe leichteren Grades handelte, genügten Dosen von 0,3—0,5, um einen fünf- bis neunstündigen Schlaf zu erzielen. Die Zeitdauer von der Einnahme des Mittels bis zum Eintritt der Reaktion unterlag ziemlichlichen Schwankungen; meist betrug sie eine halbe bis eine Stunde, in drei Fällen trat die Wirkung schon nach einer Viertelstunde ein. Unter den letzten 28 Fällen befanden sich 4 epileptische Verwirrheitszustände mit motorischer Unruhe (2 Männer 2 Frauen), in denen jedesmal auf 0,5 prompte Wirkung erfolgte.

Eine sedative Wirkung kleiner, mehrmaliger Dosen von 0,2 konnte bei sechs unruhigen Versuchsfällen in keinem Falle konstatiert werden. Bei den großen Dosen von 0,5 aufwärts hatte ich wiederholt Gelegenheit zu beobachten, daß nach dem Erwachen noch eine protrahierte Schläfrigkeit bestand. Die betreffenden Kranken waren am folgenden Tage, besonders am Vormittag, noch müde und schläfrig.

Ein Nachteil, dem wir ja bei allen Hypnoticis mehr oder

1) Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 10. — 2) Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 16. — 3) Neurologisches Zentralblatt 1906, No. 5. — 4) Psychologisch-neuropathische Wochenschrift 1906, No. 6. — 5) Ibidem.

1) Therapie der Gegenwart 1903, Heft 3. — 2) Medizinische Klinik 1905, No. 52.

minder begegnen, ist die allmähliche Gewöhnung an das Mittel, die bei längerem Gebrauch zwingt, zu höheren Dosen fortzuschreiten. In sieben Fällen, in denen Proponal längere Zeit ohne Unterbrechung gegeben wurde, machte sich in der dritten bis vierten Woche eine Abschwächung der Wirkung deutlich bemerkbar.

In Uebereinstimmung mit den bisherigen Veröffentlichungen wurden auch in unseren Fällen sonstige unerwünschte Nebenwirkungen nicht beobachtet. Bei einer Kranken stellte sich allerdings nach zehntägigem Gebrauch auf eine Abenddosis von 0,3 in der Nacht fünfmaliges Erbrechen ein. Ob dieses aber auf Rechnung der Proponalmedikation zu setzen war, erscheint mir deshalb zweifelhaft, weil das Mittel nicht nur vorher, sondern auch beim noch fünf Tage fortgesetzten Gebrauch eine ähnliche Wirkung nicht nach sich zog.

Andererseits will ich nicht unerwähnt lassen, daß in zwei Fällen mit schwerer Herzerkrankung das Mittel ohne nachteilige Wirkung auf die Herzfunktion blieb.

In dem einen Fall handelte es sich um eine erregte Idiotin mit Mitralinsuffizienz, bei der 1,0 Trional und 0,5 Veronal erfolglos geblieben waren. Nach einer einmaligen Gabe von 1,0 Chloralhydrat traten bedrohliche Kollapserscheinungen auf.

In der Folge wurde dann 0,3 Proponal mit gutem Erfolge ohne weitere Störung 16 Tage lang vertragen. In einem zweiten Falle wurde das Mittel von einer melancholischen Frau mit Myocarditis vier Tage lang in Dosen von 0,5 gut vertragen.

Im ganzen wird man also bis jetzt wohl sagen können, daß das Proponal bei einfacher Schlaflosigkeit und selbst bei leichter Unruhe in Dosen von 0,3—0,5 als gut wirkendes, unschädliches Schlafmittel zu empfehlen ist. Auch bei stärkeren Erregungszuständen haben sich Dosen bis zu 0,8 in einigen Fällen noch als wirksam erwiesen. Durch vergleichende Versuche habe ich den Eindruck gewonnen, daß 0,3 Proponal in der hypnotischen Wirkung etwa 0,5 Veronal gleichkommt, während 0,5 Proponal etwa 1 g Veronal entsprechen dürfte.

Wie schon Fischer und v. Mehning betonen,¹⁾ wird das Proponal bei den chronischen Formen der Schlaflosigkeit nicht selten vorübergehend das Veronal ersetzen können, namentlich aber an Stelle gesteigerter Veronaldosen anzuwenden sein.

Einer Einführung des Proponals in weitere Kreise, besonders aber in größere Anstaltsbetriebe, wird vorläufig noch der sehr hohe Preis (Taxpreis 1,35 M. für 1 g; Fabrikpreis 6,60 M. für 10 g) hinderlich sein.