

Aus der Heilanstalt Fichtenhof in Schlachtensee.
(Leitender Arzt: Prof. Boedeker.)

Phenyläthylhydantoin (Nirvanol), ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel.

Von Dr. E. Wernecke.

Vor längerer Zeit wurde mir von den Hoechst Farbwerken ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel zur Prüfung übergeben. Es ist, da die klinischen Berichte günstig lauteten, dieser Tage in den Handel gebracht worden.

Trotzdem unser Arzneischatz recht ansehnlich ist und immer wieder neue Mittel, wie ein Blick in den Anzeigenteil der Fachzeitschriften lehrt, gegen diese und jene Krankheit angepriesen werden, ist die Zahl der wirklich guten und brauchbaren Schlafmittel nicht groß. Ungeachtet mancher recht zweifelhafter Erfolge und eines infolgedessen unausbleiblichen Mißtrauens versucht man daher immer wieder gern ein neues Mittel.

Als einen derartigen, und zwar vollkommen erfolgreichen Versuch kann ich meine Arbeiten mit dem neuen Hypnotikum, dem Phenyläthylhydantoin, betrachten. Auf Grund meiner einjährigen Untersuchungen stehe ich nicht an, dieses neue Mittel dem Hypnotikum, das bis jetzt wohl immer noch als das beste gegolten hat, Veronalnatrium, als mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen, an die Seite zu stellen.

Phenyläthylhydantoin ist nach ausgedehnten Laboratoriums- und Tierversuchen seit etwa Jahresfrist klinisch erprobt worden. Ich will in Folgendem kurz meine — durchweg guten — Erfahrungen schildern.

Träger der narkotisch wirksamen Gruppe ist das Hydantoin, während die übrigen ringförmig gruppierten Schlafmittel Derivate der Barbitursäure sind. Bekanntlich ist:

Diäthylbarbitursäure = Veronal,

Diäthylbarbitursaures Natrium = Medinal (Veronalnatrium),

Diallylbarbitursäure = Dial,

Phenyläthylbarbitursäure = Luminal.

Es handelt sich bei Hydantoinen um ein Gebiet, welches pharmakologisch ganz neu erschlossen wurde. Unter den zahlreichen chemisch denkbaren Derivaten des Hydantoin hat sich die Verbindung mit einem Phenyläthyl-Kohlenstoffradikal als besonders wirksam gezeigt, eine Assoziation, die sich auch im Luminal als therapeutisch wertvoll erwiesen hat.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen Hydantoinen und Barbitursäuren treten nicht nur in der chemischen Struktur zutage, sondern dokumentieren sich auch in chemotherapeutischer Hinsicht. Während in der Barbitursäurereihe z. B. die meisten Diallylverbindungen ein Maximum an hypnotischem Effekt bedingen, sind die analogen Hydantoinverbindungen gänzlich wirkungslos.

γ -Phenyläthylhydantoin bildet farblose Kristallnadelchen, die geruchfrei und nahezu geschmacklos sind. Es löst sich in kaltem Wasser

schwer auf (1 : 1650), leichter in siedendem Wasser (1 : 110) und in Weingeist (1 : 20).

Das Natriumsalz des Phenyläthylhydantoins ist in Wasser sehr leicht löslich; es besitzt einen süßlich bitteren Geschmack. Unter dem Einfluß der atmosphärischen Kohlensäure verliert das Phenyläthylhydantoin-Natrium, unter Karbonatbildung, mit der Zeit teilweise seine Löslichkeit.

Im Verkehr befindet sich daher nur das Phenyläthylhydantoin, d. h. die freie Säure. Das Natriumsalz wird in gebrauchsfertiger, haltbarer Lösung in Ampullen herausgebracht.

Die pharmakologischen Prüfungen ergaben, daß das Phenyläthylhydantoin eine hypnotische Wirkung von annähernd derselben Intensität wie die Phenyläthylbarbitursäure (Luminal) entwickelt, welche bisher als das stärkste Hypnotikum galt, daß es ferner der Diäthylbarbitursäure (Veronal) überlegen ist. Dagegen ist die Toxizität von Phenyläthylhydantoin ganz erheblich geringer als die der Phenyläthylbarbitursäure. Gewebsreizungen oder Epithelzerstörungen, wie sie bei Versuchen mit Diäthylbarbitursäure bekannt geworden sind, wurden nicht beobachtet. Phenyläthylhydantoin, d. h. die unlösliche Säure, wirkt nach dem Tierversuch, in gleichen Gewichtsmengen gegeben, noch etwas besser hypnotisch als ihr Natriumsalz. Allerdings darf man hier nicht außer acht lassen, daß die Natriumverbindung nur 89,3 bzw. 68,5% Phenyläthylhydantoin enthält, je nachdem man das kristallwasserhaltige Präparat (Molekulargewicht 298,0) oder das völlig wasserfreie Natriumsalz (Molekulargewicht 226,0) verwendet.

Im Blutdruckversuch hat Phenyläthylhydantoin bis zu tödlichen Dosen keine Blutdrucksenkung zur Folge, wie beispielsweise Chloral.

Die Wirkung auf das Wärmezentrum ist im Tierversuch deutlich entwickelt; Kollaps trat nicht ein. Die Tiere erholten sich nach Phenyläthylhydantoin vollständig und wesentlich rascher als nach Phenyläthylbarbitursäure. Dieses verursachte, ebenso wie Veronal, lange Zeit dauernde subnormale Temperaturen; nach anfänglicher Erholung folgte auf Diäthylbarbitursäure-(Na-Salz-)einspritzung häufig tiefer Kollaps mit epileptiformen Krämpfen, in welchem die Tiere mit tiefen Temperaturen noch nach vielen Stunden zugrunde gingen.

Ich hatte Gelegenheit, Phenyläthylhydantoin in einer Menge von etwa 1500 g in etwa 2000 Dosen bei 38 Fällen im letzten Jahr zu erproben, und zwar ausschließlich bei Psychosen.

In diesen sind enthalten 8 Paralyzen, 1 organische Gehirnerkrankung (Aphasie), 2 senile Demenzen (davon die eine kombiniert mit Alkoholismus), 8 manisch-depressive (davon 6 in manischer Phase), 2 Hysterohypochondrien, 17 Fälle, die in die große Gruppe der Dementia praecox gerechnet werden können.

Das Mittel wurde, soweit erforderlich, monatelang gegeben, und zwar in Dosen von 0,25 bis 1,0 g und in einer Tagesmenge von 2,0 g; in einem Falle sogar 3,0 g. Die Tabletten zerfallen in Wasser sehr rasch und vollkommen, die Substanz selbst ist unlöslich. Bei jeder Art von psychischer Erkrankung, wie sie in der Anstaltsbehandlung vorkommt, hat sich das Phenyläthylhydantoin als ausgezeichnetes, sicheres Schlafmittel erwiesen. Unruhe- und Angstzustände jeder Art ließen sich durch das Mittel, tags als Sedativum gereicht, gut erträglich machen. Der erzielte Schlaf war ruhig und anhaltend, besser als nach den Derivaten der Barbitursäure.

Besonders ein Umstand macht das Mittel unersetzlich, das ist seine Geschmacklosigkeit. Ueberall da, wo den Kranken ein irgendwie schmeckendes Mittel auf keine Weise beizubringen war und es notwendig erschien, ohne ihr Wissen mit den Speisen ein Sedativum zu reichen, sofern man nicht zu Skopolamin-Injektionen seine Zuflucht nehmen will, war das Mittel von unersetzlichem Werte. In möglichst warmer Flüssigkeit, und zwar am besten in heißem Tee, wurde das Mittel meist ohne Anstand genommen; auch ist bei dieser Art der Darreichung die schlafmachende Wirkung am zuverlässigsten. Fügt man bei besonders mißtrauischen Kranken, die an dem Bodensatz Anstoß nehmen, Milch hinzu, so wird das Mittel kaum bemerkt. Isolierungen, Packungen, Dauerbäder, Injektionen wurden vermieden, und die Kranken hielten stundenlang Ruhe. Wenn auch Tee mit oder ohne Milch nicht genommen wurde, habe ich Phenyläthylhydantoin in den Fällen, in denen bei stark erregten Kranken wegen des absoluten Mangels an geeignetem männlichen Pflegepersonal andere Bedenken in den Hintergrund treten mußten und diese Maßnahme nötig erschien, auch in andere Speisen mischen lassen. In Apfelmus und ähnlichen Kompotten als tägliches Sedativum gegeben, wurde es anstandslos stets genommen und hatte guten Erfolg. Das Mittel in Milch-, Grieß- und ähnlichen Suppen

zu geben, muß ich abraten, da es dort einen eigentümlichen Geschmack zeigt.

Unangenehme oder schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Uebelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen kamen in keinem Falle vor, auch nicht bei Gaben von 1,0 g täglich. Die bei der Darreichung von Veronal in gleicher Menge berichteten zerebralen Symptome, wie Sprachstörungen, Pupillenverengerungen und Ataxie, ehlten stets. Bei schwersten Erregungszuständen, bei denen ich 2,0 g täglich, in einem Falle von Paralyse sogar einmal 3,0 g in drei Dosen innerhalb von 24 Stunden gab, wurde wohl eine erhebliche Unsicherheit auf den Füßen bemerkt, auch ließ wohl infolge von lähmender Wirkung auf die Darmperistaltik die Verdauung in zwei Fällen zu wünschen übrig, jedoch verschwanden beide Erscheinungen am nächsten Tage nach Aussetzen des Sedativums resp. nach Darreichung von einem gelinden Abführmittel. Die Dosis von 3,0 g wird jedoch nur ganz vereinzelt, und auch die Menge von 2,0 g in 24 Stunden nur selten erforderlich sein. Regelmäßige Urinuntersuchungen ergaben keinerlei Auftreten von Eiweiß oder Zucker oder eine Herabsetzung der Urinmenge. Ein sehr erregter Paralytiker mit einer chronischen Nephritis (der Fall, in dem einmal 3,0 g pro die gereicht wurde) erhielt das Mittel auch weiterhin in geringeren Dosen regelmäßig, ohne daß die Eiweissausscheidung bei konstanter Urinmenge zunahm.

Bei leichter Schlaflosigkeit, wie sie im Verlauf von senilen Demenzen, bei ablaufenden Melancholien oder Manien, stuporösen und apathischen Zuständen im Verlauf von Dementia praecox und Katatonie usw. vorkommen, kam ich hier und da schon mit 0,25 g, stets jedoch mit 0,5 g gut aus. 0,5 g (eventuell 0,75 g) ist überhaupt die Dosis für mittlere Grade von Schlaflosigkeit und Unruhe, mit der man in den meisten psychiatrischen Fällen einer Anstalt ausreichenden Schlaf erzielt. Für große halluzinatorische, psychomotorische Unruhe war 1,0 g Phenyläthylhydantoin ein absolut sicheres und ausreichendes Schlafmittel. Eine größere Dosis habe ich zur Nacht als Einzeldosis nicht zu geben brauchen. Wo die Unruhe auch am Tage besonders lebhaft war, habe ich in einzelnen schwierigen Fällen während des Tages zweimal 0,5 g oder einmal 1,0 g hinzugefügt. Kurzdauernder Schlaf oder bemerkenswerte Beruhigung war die Regel. Einmal habe ich in dem erwähnten Fall schwerster Erregung einer Paralyse 3,0 g in 24 Stunden ohne jeden Schaden gegeben. In solchen schweren Fällen von Erregung im Verlauf von Paralyse, Manie, halluzinatorischer Verwirrtheit war das Mittel besonders geeignet, durch seine sicher beruhigende Wirkung die Behandlung zu erleichtern.

Phenyläthylhydantoin kommt in Schachteln mit zehn Tabletten zu 0,5 g in den Handel; die Tabletten sind in der Mitte gekerbt und lassen sich daher gut halbieren.

Außerdem werden, wie bereits oben erwähnt, sterile Lösungen in Ampullen mit Phenyläthylhydantoin (in Form des Natriumsalzes, berechnet auf 0,5 g Säure) hergestellt; sie sind zur intramuskulären Injektion bestimmt. Originalschachteln mit zehn Ampullen.¹⁾

Das Phenyläthylhydantoin stellt eine sehr wertvolle Bereicherung des Schlafmittelschatzes dar. Ohne Nebenwirkungen zu haben und Schaden zu verursachen, war es in geeigneten Dosen von 0,25 bis 1,0 g als Schlafmittel in der Lage, sichere Beruhigung und ruhigen Schlaf zu erzeugen. Als Sedativum in der Psychiatrie tags in Menge von 0,5 bis 1,0 g gegeben, übertraf es besonders bei sehr unruhigen Kranken die bisher bekannten Mittel. Es muß als eines der besten Mittel auf diesem Gebiete bezeichnet werden.