

Therapeutische Neuigkeiten.

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik in Göttingen.

(Direktor: Prof. Dr. Cramer.)

Ueber Versuche mit Veronal, einem neuen Schlafmittel.

Von Dr. L. W. Weber, Oberarzt und Privatdozent.

Die moderne therapeutische Richtung ist der Anwendung medikamentöser Schlafmittel nicht gerade günstig gesinnt; vielmehr richtet sich unser Bestreben dahin, durch ausgedehnte Verwendung mechanischer und hydrotherapeutischer Methoden dem Organismus die Einführung narkotisch wirkender Substanzen zu ersparen. Namentlich gilt dies auch bei der Behandlung von Nerven- und Geisteskranken, und eine moderne, gut geleitete Anstalt sucht ihren Stolz darin, wie früher der Kampf gegen die mechanische Zwangsjacke siegreich durchgeführt wurde, so jetzt auch die Anwendung der „chemischen Zwangsjacke“ möglichst zu vermeiden. Wenn der Krankenanstalt zu diesem Zwecke mannigfaltige Mittel, die Bettruhe, Bäder, Beschäftigung etc. zur Verfügung stehen, die unter Mithilfe eines gutgeschulten Personals in vielen Fällen ihre Wirkung prompt thun, so wird man doch, namentlich bei chronischen Erkrankungen verschiedenster Art der Narkotica nie ganz entrathen können. Noch mehr gilt das für die Privatpraxis, wo der Arzt unter schwierigen äusseren Verhältnissen oft allein darauf bedacht sein muss, Beruhigung durch irgend welche Mittel wenigstens so lange zu schaffen, bis andere, grössere Vorbereitungen erfordernde Maassregeln getroffen werden können. Dass die zahlreichen Narkotika unseres Arzneischatzes trotz vieler guten Eigenschaften nicht in jedem Fall allen Anforderungen entsprechen, weiss jeder, der in diesen Dingen Erfahrung besitzt; es kommt hinzu, dass gerade auf diesem therapeutischen Gebiet die individuelle Verschiedenheit nicht bloss des Kranken, sondern auch des einzelnen Zustandes das Vorhandensein möglichst mannigfacher Mittel wünschenswerth erscheinen lässt.

Wenn daher von so berufener Seite, wie E. Fischer und H. v. Mering, dem Praktiker ein neues Hypnoticum dargeboten wird, so ist dies mit grosser Freude zu begrüssen und eine möglichst vielseitige Nachprüfung seiner therapeutischen Verwerthbarkeit Pflicht.

Auf Grund theoretischer Erwägungen haben Fischer und v. Mering eine Anzahl von Harnstoffderivaten mit hypnagogen Eigenschaften synthetisch construirt; dasjenige unter ihnen, welches die genannte Eigenschaft bei Thierversuchen am intensivsten aufwies, wurde als „Veronal“ bezeichnet; seine genauere chemische Zusammensetzung geht aus der Publikation der beiden Autoren hervor.¹⁾ Es ist ein farbloser, krystallisirter, wasserlöslicher Körper von nicht sehr auffälligem Geschmack. Ein Versuchsquantum dieses Präparats wurde von Herrn Prof. v. Mering unserer Klinik zur Verfügung gestellt, und soll im Folgenden kurz über die damit erzielten Resultate berichtet werden.

Bei jedem Narkoticum kommt in Betracht die schlafmachende,

¹⁾ E. Fischer und H. v. Mering, Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903, Heft 3.

die beruhigende und schmerzstillende Wirkung. Nach diesen drei Richtungen wurde das Beobachtungsmaterial ausgewählt; dabei habe ich namentlich Bedacht darauf genommen, soweit es angängig war, mehr chronische Fälle zu nehmen, bei denen schon mancherlei andere Narkotica und sonstige Beruhigungsmittel mit mehr oder weniger Erfolg versucht waren, bei denen also der Verlauf der Erregungszustände mit und ohne therapeutische Eingriffe schon längere Zeit bekannt war. Es war zu hoffen, dass man auf diese Weise am besten den etwaigen Erfolg des Mittels unabhängig von Nebenumständen würde erkennen können. Um Suggestivwirkungen auszuschliessen, wurde wiederholt das Präparat durch ein indifferentes Pulver ersetzt, oder es erfolgte Darreichung im Essen, sodass der Kranke überhaupt nicht wusste, dass er ein Schlafmittel bekam. Dies ist möglich, da das Veronal einen sehr wenig auffälligen Geschmack besitzt, sich gut in wässrigen Flüssigkeiten löst und in Thee, Bier, Wein oder dünnen Suppen nur bei sehr empfindlichen Geschmacksorganen wahrgenommen wird. Wo es sich um Beruhigung von Erregungszuständen handelt, habe ich Fälle der Männerabtheilung bevorzugt, weil mir hier die Beimischung hysterischer Züge mit ihrer suggestiven Beeinflussbarkeit leichter auszuschliessen schien.

Die Pulver wurden nach der ersten Angabe v. Mering's in Dosen von 0,3 g in Thee, Milch, Wein, Bier oder Suppen verabreicht. In den meisten Fällen war als Einzeldose 0,3 g zu gering, es musste bis 0,6 und 1,0 gegangen werden. Ueber $5 \times 0,3$ pro Tag habe ich nicht gegeben.

Im allgemeinen ist zu erwähnen, dass die Darreichung des Mittels sowohl mit als ohne Wissen des Kranken in der oben erwähnten Form nie Schwierigkeiten machte. In jedem Falle wurden, ehe die neue Medikation eingesetzt wurde, zunächst einige Tage Temperatur, Athmung, Puls, Blutdruck und das Allgemeinverhalten des Kranken kontrolliert, sowie der Urin untersucht und diese Beobachtungen einige Tage, in einigen Fällen auch für die ganze Zeit, während der Darreichung des Mittels fortgesetzt. In keinem Falle wurden im Bereich dieser Funktionen unangenehme Nebenwirkungen beobachtet; ich erwähne dies besonders, weil wir bei ähnlichen Versuchen, die wir seiner Zeit mit „Hedonal“ anstellten, in zwei Fällen — bei allerdings schon etwas vulnerablen Nieren — nach Darreichung des Hedonals transitorische Eiweissausscheidungen im Urin fanden. Ebenso ist zu betonen, bei länger fortgesetzter Darreichung eine „kumulirende“ Wirkung in dem Sinne, dass der Kranke auffallend benommen wurde, oder sonst schwere Intoxikationserscheinungen zeigte, nicht auftrat. Artefizielle Exantheme, wie man sie gelegentlich nach Chloralardarreichung sieht, und wie sie in zwei Fällen seiner Versuche mit Veronal auch von Würth¹⁾ beobachtet wurden, habe ich nicht gesehen. Würth theilt übrigens mit, dass in beiden Fällen die Exantheme rasch verschwanden. Die Zeitdauer bis zum Eintritt der Wirkung war in den einzelnen Fällen und auch je nach der Art des zu behandelnden Zustandes verschieden und schwankte von einer halben bis zu zwei Stunden.

Im folgenden gebe ich nun eine summarische Uebersicht über die Anwendung des Veronals bei verschiedenen Zuständen und die damit erzielten Wirkungen.

1. Einfache Schlaflosigkeit. Es kamen hierfür hauptsächlich die Fälle in Betracht, bei denen in Folge von Ueberanstrengung, leichter ängstlicher oder halluzinatorischer Erregung der zur Erholung und Hebung des Stoffwechsels nöthige Schlaf ausblieb, soweit in derartigen Fällen nicht durch mechanische Mittel (Beschäftigung) oder hydropathische Umschläge und Bäder der erwünschte Schlaf erzielt wurde.

Hier wirken Dosen von 0,6 g ziemlich prompt; der Schlaf trat gewöhnlich $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde nach der Darreichung ein. Bei Erschöpfungszuständen auf dem Boden der Neurasthenie, wie bei Schlaflosigkeit in Folge von leichter Erregbarkeit und erhöhter Reizbarkeit bei Hysterischen und Degenerirten möchte ich die Wirkung mit Hedonal vergleichen; nur muss man bei Hedonal zur Erzielung desselben Schlafes etwa 2 g verabfolgen. Einen Kollegen, der in Folge von Ueberarbeitung über Schlaflosigkeit klagte, bat ich, einen Versuch mit 0,6 g Veronal zu machen. Er gab an, angenehm und erquickend circa sechs Stunden geschlafen zu haben, ohne unangenehme Nebenwirkungen, Benommenheit, Schwere zu fühlen. Dass hier Suggestivwirkungen in Frage kommen, ist ja nicht völlig auszuschliessen; indessen scheint es mir bei folgendem Versuch ausgeschlossen. Ein reizbarer Degenerirter, der angab, früher seine Schlaflosigkeit vielfach mit Chloral bekämpft zu haben, erhielt auf seine Bitten gelegentlich Abends 1—2 g Chloral. Meist gab er dann am anderen Morgen ziemlich verstimmt an, er habe gar nicht geschlafen, man habe ihm zu wenig Chloral gegeben; thatsächlich wurde auch durch die Nachtwache festgestellt, dass er häufig nur sehr leise oder gar nicht schlief. Daraufhin wurde ihm das Schlafmittel an mehreren Abenden nicht gereicht und an einem dritten Abend Veronal in Glühwein verabfolgt, während ihm gleichzeitig gesagt wurde, er bekomme kein Schlafmittel. In dieser Nacht war der Schlaf, der auch in den vorhergehenden Nächten nicht gut

war, ruhig und tief. Für die Fälle von Schlaflosigkeit der genannten Entstehungsart scheint mir demnach das Veronal gute Dienste zu thun, und möchte ich es dem Chloral, wie dem Trional und Sulfonal wegen ihrer bedenklichen Nebenwirkungen vorziehen. Paraldehyd, das sonst recht gut wirkt, kann man ja in vielen Fällen wegen des unangenehmen und schwer zu corrigirenden Geschmacks nicht gebrauchen. Soweit ich bei meinen Beobachtungsreihen sehen konnte, trat eine Gewöhnung der über Schlaflosigkeit klagenden Kranken an das Mittel nicht ein; es ist dies für die in Betracht kommende Indikation übrigens nicht so wichtig, weil man ja immer bestrebt sein wird, Schlafmittel nach kurzer Zeit wieder abzusetzen und den Schlaf auf nichtnarkotischem Wege herbeizuführen.

Weniger erfolgreich erschien mir Veronal bei der Schlaflosigkeit, welche man bei frischen Erschöpfungspsychosen, wohl auch bei leichter maniakalischer Erregung sieht. Es ergiebt solche Kranke, welche nicht gerade sehr laut, auch nicht besonders motorisch erregt sind, welche aber Nachts nachweislich ohne Schlaf im Bette liegen, bald sich mit ihrem Bettzeug zu schaffen machen, bald leise Selbstgespräche führen und dergleichen; die mangelhafte Zunahme des Körpergewichts trotz mangelhafter Nahrungsaufnahme zeigt die Folgen dieser Schlaflosigkeit an. In diesen Fällen scheint Veronal auch in Dosen bis zu einem Gramm nicht viel zu helfen; im ganzen habe ich hier von hydrotherapeutischen Methoden bessere Erfolge gesehen. Die schlafmachende Wirkung des Veronals bei körperlichen Erkrankungen mannigfaltiger Art wurde eingehend von Poly¹⁾ an Kranken der Würzburger Medizinischen Klinik geprüft und wurden dabei sehr gute Resultate erzielt.

2. Erregungszustände. Die Erregungszustände Geisteskranker geben in der häuslichen Praxis wie in der Anstalt die häufigste Indikation zur Anwendung von Beruhigungsmitteln aller Art.

Für unsere Indikation kommen hauptsächlich in Betracht ängstliche Erregungszustände depressiver Kranker, durch Halluzinationen ausgelöste Erregungszustände, sowie die schweren tobsüchtigen Attacken der Epileptiker und der bis zur Zerstörungssucht gesteigerte Beschäftigungstrieb Maniakalischer oder von Paralytikern in einem maniakalischen Stadium. Unter allen diesen Umständen giebt es Fälle, welche auf Beruhigungsbäder, feuchte Einpackungen etc. nicht reagieren oder bei denen wir aus äusseren Gründen verhindert sind, solche anzuwenden; hier sind die Narkotica am Platze, wenn wir die verpönte Isolirung mit all' ihren ungünstigen Folgen vermeiden wollen.

Am besten schien mir hier das Veronal bei den halluzinatorischen Erregungszuständen zu wirken. Namentlich habe ich diese Erfahrung gemacht bei vier Kranken, welche seit langer Zeit immer wieder an Erregungszuständen schwerster Art unter dem Einflusse plötzlich eintretender Halluzinationen litten. Hier waren Chloral, Paraldehyd und vielfache Sulfonaldosen wiederholt verwendet, ohne die Erregungszustände völlig coupiren zu können; Bäderbehandlung war bei den sehr kräftigen, gewalthätigen Kranken nur unter Aushilfsleistung zahlreicher Wärter durchzuführen. Bei diesen Kranken wurde bei einem beginnenden Erregungszustande mit 0,6 g Veronal begonnen, mit dem Erfolge, dass nach 1— $\frac{1}{2}$ Stunden eine wenigstens die erste Hälfte der Nacht (von 9—2 Uhr dauernde Beruhigung eintrat. Am folgenden Tage wurde $3 \times 0,3$ g Veronal über den ganzen Tag vertheilt; hierauf war die ganze Nacht vollkommen ruhig. In zwei dieser vier Fälle trat ruhiger, tiefer Schlaf ein; die beiden anderen Kranken waren wenigstens nicht laut, blieben zu Bett und schliefen zeitweise. Die Medikation konnte circa vier Tage ohne Abschwächung der Wirkung fortgesetzt werden. Dann schien sich die Wirkung des Mittels zu vermindern. Die Kranken wurden wieder laut; es war aber immerhin noch so, dass sie die Ruhe auf der Abtheilung nicht erheblich störten und weiter das spontane Abklingen des Erregungszustandes abgewartet werden konnte. Eine Verlängerung der Dauer des jeweiligen Erregungszustandes unter der Verabreichung von Veronal ist nicht beobachtet.

Besonders trat die Wirksamkeit des Veronals in einem sehr schweren Falle von imperativen Sinnestäuschungen hervor. Es handelt sich um einen erblich belasteten degenerirten Mann, der im dritten Lebensjahre an einer akuten Psychose mit schwerer, ängstlicher Verstimmung (Jugendirresein) erkrankte, wiederholt Selbstmordversuche machte und seit seiner Aufnahme dauernd auf der Wachstation gehalten werden muss. Von Zeit zu Zeit treten bei ihm ausserordentlich lebhaftes Sinnestäuschungen auf, die den sonst geordneten, nicht verwirrten Kranken zu impulsiven Handlungen antreiben. Es kam vor, dass er in einer Nacht drei- bis viermal den Versuch machte, mit einem Satz von seinem Bette aus durch das geschlossene Fenster zu springen, ohne Rücksicht auf die drohenden Verletzungen an den zertrümmerten Scheiben. Auf der Höhe dieser halluzinatorischen Erregung konnte der Kranke nur durch zwei neben ihm sitzende Wärter im Bett vor Selbstbeschädigungen geschützt werden, da er stets versuchte, sich den Kopf an der Bettstelle zu verletzen, die Pulsadern aufzubeissen u. s. w. Alle Beruhigungsmittel waren bis dahin ziemlich fruchtlos. Warme oder heisse Dauerbäder konnten für längere Zeit nicht gegeben werden, da dabei

¹⁾ Psychologisch-neurologische Wochenschrift 1903, No. 9.

¹⁾ Poly, Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 20, S. 856.

stets zwei Wärter nothwendig waren, um den Kranken zu verhindern, sich zu ertränken. Feuchte Einpackungen wirkten ebenfalls nur für die Zeit ihrer Anwendung und waren wegen der bestehenden Herzschwäche contraindiziert; von Isolirungen musste wegen der in jedem Einzelzimmer möglichen Ausführung eines Selbstmordes abgesehen werden. Die gebräuchlichen Narkotica: Chloral, Trional, Paraldehyd waren auch in hohen Dosen fast unwirksam, und selbst die subkutane Verabreichung von Duboisin, mit der man sonst unfehlbar eine motorische Hemmung erzielt, war fast wirkungslos. Hier gelang es, mit Veronal noch leidlich ruhige Nächte zu erzielen, sodass der eine dieser schweren halluzinatorischen Erregungszustände wesentlich günstiger verlief.

Ähnliche günstige Erfolge sah ich auch bei den schwereren Erregungszuständen in Folge von Angst. Freilich kann es sich hier nur um eine rein symptomatische Therapie handeln; die Angst selbst scheint nicht behoben zu werden; es empfiehlt sich daher, bei reinen Angstzuständen Veronal, wie die meisten anderen Narkotica, nur dann zu geben, wenn die motorische Erregung zu gross ist. In anderen Fällen haben wir oft von Herzmitteln (Strophantus, Digitalis), auch von Opium, bessere Erfolge gesehen.

Ähnlich wirkt Veronal bei den epileptischen Tobsuchtszuständen, wenn dieselben nicht zu hochgradig sind. Gut beeinflussbar sind insbesondere gewisse, mit motorischer Erregung einhergehende epileptische Aequivalente, Verwirrungszustände, bei denen die gewöhnlichen Antispasmodica, namentlich die Brompräparate, häufig versagen.

Bei der motorischen Unruhe und Tobsucht der Paralytiker habe ich in einigen Fällen kurzdauernde Beruhigung circa $\frac{1}{2}$ Stunde nach Darreichung von $3 \times 0,3$ bis $5 \times 0,3$ g eintreten sehen. In einigen anderen Fällen schien mir hier eine Wirkung völlig auszubleiben, sodass der Kranke, der auch auf andere Mittel nicht reagiert hatte, um nur einige Beruhigung für die übrigen Patienten zu schaffen, isolirt werden musste.

3. Ueber die etwaige schmerzstillende Wirkung des Veronals habe ich wenig Erfahrungen machen können, da ich die mir zur Verfügung stehenden Versuchsquantitäten hauptsächlich auf die Behandlung der mir wichtiger erscheinenden Erregungszustände verwandte. Indessen habe ich in einem Falle bei einem Tabeskranken mit krisenartigen Schmerzen bei Gaben von 2 bis $3 \times 0,3$ g Veronal gute Erfolge und eine Beruhigung der Schmerzen erzielt.

Als Resultat unserer Versuche mit Veronal ergibt sich also, dass dasselbe eine werthvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes darstellt. Namentlich empfiehlt sich seine Anwendung als Beruhigungsmittel bei motorischen Aufregungszuständen aller Art, insbesondere den durch Halluzinationen hervorgerufenen. Die Wirkung tritt in einer durch die individuelle Verschiedenheit der Fälle bedingten Zeit von 1–2 Stunden sicher ein und hält für längere Zeit nach, ohne doch bei längerem Gebrauche sich zu kumuliren oder wesentlich abzuschwächen. Sie tritt auch häufig da noch ein, wo andere Narkotica versagen. Es kann deshalb an Stelle derselben oder abwechselnd mit ihnen gebraucht werden. Unangenehme Nebenwirkung, namentlich in Bezug auf Athmung, Herzthätigkeit und Verdauung, wurden bisher nicht beobachtet. Die Darreichung ist eine einfache, da das Präparat leicht löslich, von nicht besonders auffälligem Geschmack und deshalb in allen möglichen Speisen und Getränken unterzubringen ist. Das Veronal empfiehlt sich in Folge der genannten Eigenschaften namentlich auch für die häusliche Praxis in Fällen, wo unter äusserlich ungünstigen Umständen, bei Mangel entsprechender anderer Beruhigungsmittel, ein aufgeregter Kranker unter allen Umständen für einige Zeit ruhig gehalten werden muss.

Wie schon zum Theil oben erwähnt wurde, stimmen die Ergebnisse anderweitig gemachter Versuche mit unseren Beobachtungen überein. So rühmt namentlich Lilienfeld¹⁾ die hypnotische Wirkung bei mannigfachen Zuständen; auch sah er ausser einem rasch verschwindenden Exanthem keinerlei unangenehme Nebenwirkungen. Er äussert sich auch über den Preis des Mittels, das an Billigkeit nur von Chloralhydrat übertroffen werde. Die von ihm in einer Tabelle gegebenen Vergleichsdosen treffen allerdings mehr für die Behandlung der Schlaflosigkeit als der Erregungszustände Geisteskranker zu. Nach unseren Erfahrungen bedarf man hier, um die Wirkung von 2,0 Chloral zu erzielen, vielleicht etwas mehr als 0,5 Veronal; das sind jedoch nur nebensächliche Momente. Ganz besonders lobt Würth (a. a. O.) die Wirkung des Veronals bei Erregungszuständen und hebt hervor, dass auch bei längerer Darreichung der Stoffwechsel nicht gestört würde, wie aus der Gewichtszunahme in den meisten Fällen hervorging. Wiener²⁾ hat auch bei Herzfehlern und Nierenerkrankung eine günstige Wirkung ohne schädliche Nebenwirkungen trotz des alterirten Gefässsystems gesehen.

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1903, No. 21, S. 475.

²⁾ Wiener medizinische Presse 1903, No. 24.