

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. G. E. STÖRRING)

## Chronische Methypylon-Intoxikation und ihre Psychopathologie \*

Von

UWE H. PETERS

(Eingegangen am 16. April 1963)

### I

Als Ergebnis ihrer Suche nach einem Schlafmittel, das frei ist von den Nachteilen der Barbiturate, konnten PELLMONT, STUDER u. JÜRGENS 1955 das Methypylon (*Noludar*) in die Therapie einführen. Seitdem sind eine große Anzahl von Berichten erschienen (KOLOWRAT; BELL; LASAGNA; W. KRETSCHMER u. a.), in denen überwiegend von günstigen Erfahrungen bei der klinischen Anwendung berichtet wird. Hervorgehoben werden dabei die geringe Toxizität bei Anwendung von therapeutischen Dosen, eine große therapeutische Breite und das Fehlen eines Hangover.

Neben den Berichten über klinische Erfahrungen bei Anwendung des Methypylons sind in der Literatur noch einige Fälle beabsichtigter oder unbeabsichtigter akuter Intoxikation beschrieben worden (GRIFFON, LE BRETON u. JANVIER; PELLEGRINO u. HENDERSON; REIDT; WEISS u. a.), da es nicht ausbleiben kann, daß ein Schlafmittel auch zu Selbstmordzwecken beschafft wird. Eine eingehende Darstellung des klinischen Bildes bei akuter Intoxikation auf Grund der gesammelten Erfahrungen findet sich bei PRIBILLA.

Trotz günstiger klinischer Berichte läßt sich die Gefahr einer Gewöhnung oder Sucht nach den Erfahrungen mit zahlreichen anderen neu eingeführten Schlafmitteln erst wirklich beurteilen, wenn diese längere Zeit hindurch einem größeren Personenkreis zugänglich gewesen sind, wie sich auch an neueren Berichten über Doriden oder Valamin erkennen läßt (GREVE u. SCHÖNBERG; GRAHMANN). In fast allen klinischen Erfahrungsberichten wird darauf hingewiesen, daß Anzeichen für die Entwicklung von Gewöhnung und Sucht bei Methypylon nicht beobachtet werden konnten. Allerdings finden sich schon in den ersten Arbeiten vereinzelt Bemerkungen über eine euphorisierende Wirkung, die auf die Möglichkeit des Mißbrauchs hätten aufmerksam machen können. KEMPER, der in einem Großversuch bei 811 Patienten aus fünf Anstalten Erfahrungen sammelte, wies darauf hin, daß bei „höherer Dosierung“ (6 · 200 mg/die und mehr) einige Patienten das Gefühl von „Gehobenheit“ hatten. LANGE (1950) sah unter der Wirkung von Methypylon Zustände von „Wurstigkeit“ und „rauschähnliche Zustände“, die er mit einem Sektschwips junger Damen verglich, die keinen Alkohol gewöhnt sind. Er machte zudem die wichtige Beobachtung, daß Bier in Verbindung mit Methypylon schon

---

\* Herrn Prof. Dr. STÖRRING zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

in außerordentlich niedriger Dosierung stark euphorisierend wirkt. LANGE schlug sogar eine therapeutische Nutzung dieser Effekte bei „depressiver Verstimmung“ vor, womit offenbar Konfliktsituationen gemeint sind. Dem muß aber sowohl vom psychohygienischen wie vom psychotherapeutischen Standpunkt aus widersprochen werden.

Unter diesen Umständen ist es eher verwunderlich, daß erst 1961 durch BERGER ein vereinzelter Fall von Methypylon-Abusus mitgeteilt werden konnte. Die wissenschaftliche Verwertbarkeit dieses Falles ist aber leider gering, da der Fall nur ambulant beobachtet werden konnte, lange Zeit in unübersehbarer Weise noch andere Medikamente genommen worden waren, auch in der Entziehung noch ein Morphinpräparat (neben Phenothiazinen) verordnet worden war und die Kranke schließlich in der Entziehung aus unbekannter Ursache verstarb.

Es soll deshalb über einen von uns kürzlich beobachteten Fall berichtet werden, bei dem nach längerer Methypylon-Einnahme (8 Monate) eine akute Entziehungspsychose ausbrach.

## II

50jähriger Autoschlosser, der seit seinem 30. Lebensjahr an einem M. Bechterew leidet. Wegen der Schmerzen verfiel der Kranke mit 42 Jahren einem Polamidonmißbrauch (6 Monate). Er nahm dieses Mittel in Tropfenform und steigerte die Dosis bis 40 mg/die. Nach einer 5 wöchigen Entziehungskur wurde er dann aber nicht wieder rückfällig und blieb 7 Jahre ohne Medikamente. Da die Schmerzen vor allem im Liegen auftraten, bestanden erhebliche Schlafstörungen. Er probierte deshalb eine Reihe rezeptfreier Schlafmittel, von denen ihm allein Methypylon (1,0 pro dosi) für einige Stunden Schlaf brachte. Nach einigen Monaten machte er zufällig die Entdeckung, daß es sich in sehr günstiger Weise mit Bier kompensieren ließ. „Wie ein Rausch war das, als ich zufällig das Bier auf die Tabletten trank. Ich war so benebelt, es drehte sich wie im Karussell. Ich kam damit kaum ins Bett, ich lag noch gar nicht richtig, da schlief ich auch schon ein.“ Er führte dies Verfahren (1 Flasche Bier + 1,0 Methypylon) dann durch, sooft ihn der Wunsch nach Schlaf überkam. Schließlich nahm er einmal im Halbschlaf mehr Tabletten zu sich als gewöhnlich, wurde bewußtlos aufgefunden und deshalb ins Krankenhaus gebracht, wo er 5 Std später wieder zu sich kam. Die nächsten beiden Tage war der Kranke deutlich euphorisch, sonst aber psychisch unauffällig. Dann brach eine Psychose aus:

1. Tag. Eigentümliches psychopathologisches Bild, das in erster Linie dadurch gekennzeichnet ist, daß das Bewußtsein nicht nur klar ist, sondern es besteht eine ausgesprochene Überklarheit. Die Orientierung ist scharf. Die Auffassung ist erleichtert. Richtet man z. B. eine Frage an den Kranken, so gibt er schon die richtige Antwort, bevor auch nur die halbe Frage ausgesprochen ist. Fehler durch falsches Verstehen unterlaufen ihm dabei niemals. Das psychische Tempo ist enorm beschleunigt, die Aufmerksamkeit, Zuwendung zur Umgebung ist gesteigert, dennoch besteht keine eigentliche Ideenflucht. Man hat im Gegenteil den Eindruck, daß der Gedankenbogen weiter gespannt werden kann, als dies beim Gesunden möglich ist. Lediglich eine gewisse Ablenkbarkeit ist zu bemerken. Das Denken ist erleichtert, Rechenaufgaben werden mit großer Schnelligkeit richtig gelöst. Alte Gedächtnisinhalte werden leicht ekphoriert und stehen dem Kranken auf Befragen augenblicklich klar und geordnet zur Verfügung. Dabei ist die Motorik meist ohne Besonderheiten, es besteht auch kein Tremor; es werden aber alle spontanen Bewegungen

außerordentlich rasch und doch sehr sicher ausgeführt. Die Sprache ist organisch nicht gestört, sie ist klar, sehr laut und sehr gut verständlich. Daneben bestehen wahnhafte Mißdeutungen und halluzinatorische Erlebnisse vor allem akustischer, aber auch optischer Art, die rasch zu einem System zusammengefügt werden. Inhaltlich geht es darum, daß er sich von seiner Frau betrogen glaubt und nun Abwehrmaßnahmen plant. Dabei ist er bemerkenswerterweise nicht ohne Humor, kann aus adäquatem Anlaß in lautes Lachen ausbrechen, ist aber auch sonst durchgehend euphorisch. In diesem Zustande ist der Kranke fähig, sein Essen in manierlicher Weise selbst einzunehmen und auch einmal 5 min lang zu schweigen.

Abends geht die Psychose in ein Delir mit deutlicher Bewußtseinstörung über, das die Nacht und den ganzen nächsten Tag anhält. Der Pat. wird ängstlich und motorisch sehr unruhig. Als wegen eines mäßigen Kreislaufkollapses Depot-Novadral gegeben wird, nimmt die Unruhe weiter erheblich zu: Sehr lebhaft akustische und optische Halluzinationen mit rasch wechselnden Inhalten. Nestelt, greift imaginäre Gegenstände aus der Luft, starker Tremor, kaum verständlich lallende Sprache. Schlechter Allgemeinzustand.

3. Tag. Abermals verändertes psychotisches Bild. Traumhafte Verworrenheit mit illusionärer und halluzinatorischer Verfälschung der Wahrnehmung, Inkohärenz des Denkens und mit einer ganz leichten Bewußtseinstörung. Deutliche Einstellstörung. Kein Schwitzen, kein Tremor, keine motorische Unruhe, Sprache verständlich, aber immer noch etwas lallend. Der Pat. verhält sich im ganzen höflich und geordnet. Wechselnde Orientierung. Glaubt sich in einem fliegenden Flugzeug, gleich hinter der Cockpit. Der ganze Wachsaal sei darin untergebracht, unten sei eine Bordbar, in der ein rauschendes Bordfest stattfindet. Schwestern und Ärzte werden als Karnevalsgealten bezeichnet. Er glaubt außerdem, nebenan sei seine Wohnung, wo er Frau und Kinder miteinander sprechen höre.

Am Abend des 4. Tages wird die Psychose durch einen langen und tiefen Schlaf abgeschlossen. Nach dem Erwachen am nächsten Morgen beginnt Pat. sofort mit der Orientierung und logischen Korrektur der wahnhaften Erlebnisse. Hat bemerkenswerterweise an den 1. Tag eine ganz klare, ja eine übernormal klare Erinnerung, wie man sie gewöhnlich nur von Erlebnissen hat, die mit emotionaler Zuwendung und guter Konzentration aufgenommen wurden. An den 2. Tag keinerlei Erinnerung. An die letzten beiden Tage wieder verhältnismäßig klare Erinnerung, jedoch mit Lücken und nicht so klar wie an den 1. Tag. Weiterer Verlauf ohne Komplikationen. Gewichtszunahme. Verschwinden der bei Tablettensüchtigen geläufigen grauen Gesichtsfarbe innerhalb mehrerer Wochen. Bisher kein Rückfall.

### III

Der Ausbruch der Psychose im Anschluß an eine Überdosis ist bei anderen Schlafmitteln bereits früher beschrieben worden. Es kommt offenbar öfter vor, daß an Schlafmittel gewöhnte Personen im Halbschlaf eine Tablette nach der anderen nehmen (Automatismus) und wegen der Intoxikation in eine Klinik gebracht werden, wo dann nach Abklingen der akuten Intoxikationserscheinungen eine Entziehungspsychose ausbricht. Für die Einordnung der hier beschriebenen symptomatischen Psychose fehlt es an einem übergeordneten Begriff. Obwohl es sich zweifellos um eine einheitliche Psychose handelt, die zu den exogenen Reaktionstypen BONHOEFFERS zu rechnen ist, treten nacheinander drei verschiedene Bilder auf, von denen lediglich die letzten beiden leicht als Delir und Amentia zu beschreiben sind.

Der erste Teil dieser Psychose kann dafür aber besonderes Interesse beanspruchen, gerade weil wir für ihn in der gebräuchlichen Nomenklatur keinen geeigneten Begriff finden. Wir haben hier einen Zustand vor uns, der das polare Gegenstück zu der Bewußtseinstörung darstellt. Aufmerksamkeit und Zugewandtheit zur Außenwelt sind nicht herabgesetzt, sondern leichter zu erwecken und festzuhalten als beim Gesunden. Die Auffassung von Eindrücken und von Fragen des Untersuchers ist nicht erschwert, sondern erleichtert. Die Orientierung ist scharf. Das Denken ist nicht erschwert, verlangsamt oder lahmgelegt, sondern überklar, von großer Durchsichtigkeit. Es bestehen keinerlei Anklänge an Inkohärenz. Die Einstellung, auf deren Erschwerung bei Bewußtseinstörung besonders GRÜNTAL hingewiesen hat, ist hier ebenfalls erleichtert. Die Merkfähigkeit ist ausgezeichnet, es besteht auch nach Abklingen für diesen Teil der Psychose keine Amnesie, sondern eine ungewöhnlich klare Erinnerung.

Das Bild ähnelt sehr stark den von ZUTT in seiner bekannten Arbeit über die polare Struktur des Bewußtseins unter Pervitineinwirkung beschriebenen Bewußtseinsstörungen, ohne ihnen jedoch ganz zu gleichen. ZUTT selbst hat die Vermutung zum Ausdruck gebracht, daß man die von ihm beschriebenen Phänomene der Hypervigilität auch in der Psychopathologie der Psychosen auffinden könne. Hier handelt es sich offenbar um einen derartigen Fall. Im Unterschied zur Pervitineinwirkung, wo auch Gedankendrängen, Verminderung der Konzentrationsfähigkeit, leerer Beschäftigungsdrang und eine damit verbundene Abnahme der Klarheit der Welt vorhanden sind, ist derartiges hier jedoch nicht nachzuweisen.

Wir können deshalb mit STÖRRING der Skala der Grade der Wachheit (tiefer Schlaf — volle Wachheit — Hypervigilität) eine andere Reihe der Helligkeitsgrade des Bewußtseins gegenüberstellen, die von der Bewußtseinstörung über die mittlere und normale Lage der Bewußtseinsklarheit bis zur Überklarheit (Superclaritas) reicht. Dieses bisher kaum beachtete Phänomen ist bei diesem Fall besonders ausgeprägt, wurde aber von uns auch bei anderen Fällen gefunden und soll demnächst eine zusammenfassende Darstellung erfahren.

Mit der Feststellung des nach dem positiven Pol hin veränderten Bewußtseins geht aber auch das sonst die exogenen Reaktionstypen eingehende Band der durchgehenden Bewußtseinstörung verloren.

Andererseits läßt sich unter dem von H. H. WIECK in die Psychiatrie eingeführten Begriff des „Durchgangssyndroms“ lediglich ein Teil der Psychose erfassen, da hierfür neben der Reversibilität ein durchgehendes Fehlen von Bewußtseinstörung gefordert wird. Die einzige vom Anfang bis zum Ende der Psychose vorhandene Veränderung ist eine Störung der „Besinnung“, die von G. E. STÖRRING als Fähigkeit der kritischen

reflexiven Selbstdistanzierung definiert wird, so daß dieser Begriff hier über seine eigentliche verstehend-psychologische Bedeutung hinaus auch seine praktisch-klinische Relevanz erweist.

#### IV

Schlafmittelmißbrauch und -sucht sind so lange bekannt, wie es Schlafmittel gibt. Mit der grundsätzlichen Möglichkeit einer Sucht muß daher bei jedem neu auf dem Markt erscheinenden Mittel gerechnet werden, wie es auch für das Methypylon geschehen ist (STAEHELIN). Die Sucht*gefahr* ist aber bei den einzelnen Substanzen durchaus unterschiedlich. Es sei hier an die allgemein bekannte Erfahrung erinnert, daß Sucht immer nur zum Teil eine Frage der pharmakologischen Wirkung ist. Für die Suchtentstehung sind außerdem noch eine besondere Suchtpersönlichkeit oder besondere Umstände von Bedeutung, wie es von ISBELL u. Mitarb. sogar experimentell nachgewiesen werden konnte.

Für das Methypylon fällt es trotz der von BERGER und von uns publizierten 2 Fälle schwer, bereits jetzt von einer sicher suchtmachenden Wirkung zu sprechen. Hält man sich an die Kriterien der Toleranzsteigerung, der körperlichen und psychischen Abhängigkeit und der Entziehungserscheinungen, so müßte zumindest in unserem Falle von einer Sucht gesprochen werden. Zu dieser Bestimmung will aber nicht passen, daß hier die Sucht nicht aus der abnormen Persönlichkeit des Kranken herauswächst, sondern letztlich ihre Entstehung den chronischen Schmerzzuständen durch die Bechterewsche Krankheit und der damit verbundenen Schlaflosigkeit verdankt. Bei dem von BERGER mitgeteilten Fall sind die Verhältnisse sogar noch unübersichtlicher. Man gewinnt den Eindruck, daß Methypylon besonders dann zu Mißbrauch (und damit verbundener Sucht*gefahr*) verleitet, wenn es mit anderen Suchtstoffen (vor allem Bier) kombiniert wird. Hierfür spricht auch eine Beobachtung von JANSSEN (es handelt sich um einen Liebeswahn, bei dem außerdem ein Medikamentenabusus bestand), wo das Methypylon mit Weckaminen und Alkohol kombiniert wurde. Vielleicht ist es auf die Notwendigkeit einer derartigen Kombination zurückzuführen, daß trotz der 8jährigen Anwendung erst so wenig über einen Abusus bekannt ist.

Dies rührt an das interessante Problem der gegenseitigen Wirkungsverstärkung von Alkoholica und Medikamenten, die keineswegs nur von Barbituraten und Opiaten (LICKINT) bekannt ist. Auch die Pyrazolone können die Wirkung von Alkoholica potenzieren, wobei es selbst zu Todesfällen (HEUBNER u. HALLERMANN) bei Anwendung von Pyramidon oder zu pathologischen Räuschen bei Verwendung des moderneren Nicopyron (PETERS) kommen kann. Für das Methypylon hat HOFFER diese Frage experimentell untersucht und dabei keinerlei Beeinflussung

durch Whisky feststellen können. Untersuchungen, bei denen mit Bier experimentiert wird, fehlen allerdings bisher noch. Nach den Beobachtungen von LANGE und den Fällen von BERGER, JANSSEN und unserem eigenen Fall muß das Methypylon aber doch in die Gruppe dieser Medikamente, die in Kombination mit Alkohol (Bier) eine Wirkungsänderung erfahren, eingereiht werden.

### Zusammenfassung

Ein 50jähriger Autoschlosser, der seit 20 Jahren an einem M. Bechterew leidet, nahm 8 Monate lang täglich etwa 2,0 Methypylon zu sich, das er in Einzeldosen von jeweils 1,0 mit einer Flasche Bier kombinierte. Auf diese Form der Anwendung war er durch Zufall gekommen. 2 Tage nach einer letzten (excessiven) Tabletteneinnahme brach eine symptomatische Psychose aus, die zuerst durch ein eigentümliches Bild mit Überklarheit, Ideenreichtum und Auffassungserleichterung, dann durch ein delirantes Bild gekennzeichnet war, schließlich in ein amentielles Bild überging und nach 4 Tagen durch einen Terminalschlaf beendet wurde. Gewohnheitsmäßiger Gebrauch von Methypylon ist bisher in einem Falle, eine Entziehungspsychose bisher noch nicht bekannt geworden. Weitgehende Rückschlüsse lassen sich daher aus den vorliegenden Beobachtungen noch nicht ziehen. Man hat jedoch den Eindruck, daß bei Methypylon besonders dann eine Suchtgefahr besteht, wenn es mit Bier kombiniert wird. Vor dieser Kombination sollte deshalb ärztlich gewarnt werden.

### Literatur

- BELL, J. D.: The use of a non-barbiturate hypnotic, methypylon ("noludar") in general practice. *J. Irish med. Ass.* **45**, 57—61 (1959).
- BERGER, H.: Addiction to methypylon. *J. Amer. med. Ass.* **177**, 63—65 (1961).
- GRAHMANN, H.: Nebenwirkungen bei Gebrauch und Mißbrauch von Doriden (Gluthetimid). *Arch. Toxikol.* **19**, 196—198 (1961).
- GREVE, W., u. F. SCHÖNBERG: Sucht und Entziehungserscheinungen bei barbituratfreien Schlafmitteln. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1606—1608 (1961).
- GRIFFON, H., R. LE BRETON and M. JANVIER: 2 suicides by ingestion of large quantities of dioxo-piperidine, of which one was treated with strychnine. *Ann. Méd. lég.* **39**, 363—371 (1959).
- GRÜNTAL, E.: Über das Symptom der Einstellungsstörung bei exogenen Psychosen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **92**, 255—266 (1924).
- HEUBNER, W., u. W. HALLERMANN: Zur Toxizität des Pyramidons. *Arch. Toxikol.* **15**, 157—158 (1954/55).
- HOFFER, A.: Lack of potentiation of alcoholic excitement by methypylon (noludar). *Canad. med. Ass. J.* **79**, 191f. (1958).
- ISELL, H., S. ALTSCHUL, C. H. KORNETZKY, A. J. EISENMAN, H. G. FLANARY and H. F. FRASER: Chronic barbiturate intoxication; experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **64**, 1—28 (1950).
- JANSSEN, D.: Persönliche Mitteilung.

- KEMPER, H.: Erfahrungen mit einem neuen Schlafmittel aus der Piperidinreihe in der Psychiatrie. Dtsch. med. Wschr. **80**, 1034—1035 (1955).
- KOLOWRAT, F.: Klinische Prüfung eines neuen Schlafmittels aus der Piperidinreihe. Med. Welt **1956**, 387—388.
- KRETSCHMER, W.: Ein neuer Piperidinabkömmling als Schlaf- und Beruhigungsmittel. Ther. d. Gegenw. **96**, 247—249 (1957).
- LANGE, H. J.: Noludar, ein neues Schlafmittel. Med. Klin. **51**, 303—304 (1956).
- LASAGNA, L.: Study of hypnotic drugs in patients with chronic diseases; comparative efficacy of placebo; methypylon (noludar); meprobamate (miltown, equanil); pentobarbital; phenobarbital; secobarbital. J. chron. Dis. **3**, 122—133 (1956).
- LICKINT, F.: Kann die Alkoholwirkung durch Medikamente gesteigert werden. Dtsch. Gesundh.-Wes. **14**, 665—672 (1959).
- PELLEGRINO, E. D., and R. R. HENDERSON: Clinical toxicity of Methypylon (noludar); case report and review of twenty-three cases. J. med. Soc. N. J. **54**, 515—518 (1957).
- PELLMONT, B., A. STUDER u. R. JÜRGENS: Noludar, ein neues Schlafmittel der Piperidinreihe. Schweiz. med. Wschr. **85**, 350—354 (1955).
- PETERS, U. H.: unveröffentlicht.
- PRIBILLA, O.: Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydro-pyridin und Piperidin-Reihe. Arch. Toxikol. **18**, 1—86 (1959).
- REIDT, W. U.: Fatal poisoning with methypylon (noludar), a nonbarbiturate sedative. New Engl. J. Med. **255**, 231—232 (1956).
- STAEHELIN, I. E.: Nichtalkoholische Süchte. In: Psychiatrie der Gegenwart, Bd. 2, S. 340—368. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960.
- STÖRRING, G. E.: Besinnung und Bewußtsein. Stuttgart: Thieme 1953.
- In: M. REICHARDT: Allgemeine und spezielle Psychiatrie, Hrsg. v. E. GRÜNTAL u. G. E. STÖRRING. 4. Aufl. Basel: Karger 1955.
- WEISS, G. W.: Case report: effects of an overdose of methypylon in a geriatric patient. J. Amer. Osteopath. Ass. **61**, 129 f. (1961).
- WIECK, H. H.: Zur Klinik der sogenannten symptomatischen Psychosen. Dtsch. med. Wschr. **81**, 1345—1349 (1956).
- ZUTT, J.: Über die polare Struktur des Bewußtseins. Durch psychiatrische Erfahrungen mit Pervitin angeregte Gedanken. Nervenarzt **16**, 145—162 (1943).

Dr. UWE H. PETERS,  
23 Kiel, Psychiatrische und Nervenkl. der Universität