

Therezia Bokor-Billmann
Dr. med.

Sulfonal: Geschichte eines Schlafmittels im 19. Jahrhundert

Promotionsfach: Geschichte der Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang U. Eckart

Teil 1. Der medizinische und soziale Hintergrund im "Fin de siècle"

Der Übergang vom 19. ins 20. Jahrhundert wurde durch bedeutsame Entdeckungen und neue Konzepte geprägt. Die damalige Stimmung der "wachsenden Nervosität", maßgeblich verursacht durch die zunehmende Industrialisierung und die Reizüberflutung in den Großstädten, prägte das Zeitalter des "Fin de siècle" (1890-1914).

1. Die Umbruchphase der Psychiatrie

In Europa kam Ende des XVIII. Jahrhunderts die Zeit der Philanthropie und des Humanismus mit der berühmten Bewegung der "Befreiung der Verrückten" (Philippe Pinel). Die moderne Psychiatrie, so wie wir sie kennen stammt aus dieser Zeit mit Überwachung, Therapie und Wiedereingliederung der Geisteskranken. Zwei humanistische Ärzte beeinflussten maßgeblich diese Umbruchphase der Psychiatrie: Philippe Pinel (Jonquières, 1745 – Paris, 1826) (Abb. 1.1) in Frankreich und John Conolly (Market Rasen, 1794 – Hanwell, 1866) (Abb. 1.2) in England. Die Kritik an den Zuständen in den Irrenanstalten wurde in Deutschland dann ebenso aufgegriffen, wie die Idee Geisteskrankheiten ohne Gewalt zu behandeln. Willhelm Griesinger beschreibt den Zustand der Patienten als "reizbare Schwächen", ein Begriff der später mit dem Begriff der *Neurasthenie* gleichgesetzt wird. Als Therapiekonzept wird das *No-Restraint-Prinzip*, von Griesinger propagiert, die Pharmakotherapie tritt an die Stelle der Zwangsmittel.

2. Das Zeitalter der wachsenden Nervosität

In Deutschland des 19. Jahrhunderts wurden die Schlaf- und Beruhigungsmittel zu einer Zeit entwickelt, in der das Leben der Menschen aufgrund des enormen Bevölkerungswachstums und der Industrialisierung rastlos und hektisch war. Nervös zu sein war zu dieser Zeit "en vogue", eine Art "Modekrankheit" die nach einer Ruhe und schlafbringenden Therapie verlangte. Dieses Zeitalter der wachsenden Nervosität bzw. das nervöse Zeitalter, umfaßt den Zeitraum um 1880 bis zum Beginn des ersten Weltkrieges. In dieser Umbruchphase muss "die Nervosität" im Zusammenhang mit politischen, sozialen und kulturellen Veränderungen betrachtet werden. Der Deutsche hielt sich in dieser Zeit für besonders nervös. Gründe für diese Entwicklung werden vor allem in der Schnelllebigkeit der modernen Zivilisation gesehen und werden in den folgenden Unterpunkten besprochen.

3. Schlafmittel in der Literatur, Philosophie und Kunst des "Fin de siècle"

In der Literatur traten sozial- und gesellschaftskritische Werke in den Vordergrund. Der deutsche Gesellschaftsroman, sowie das deutsche gesellschaftskritische Drama von Schriftstellern wie Fontane, Heyse, Freytag, Mann, Schnitzler, Wedekind, Hauptmann, schilderten ein realistisches Alltagsleben verbunden mit der kritischen Einstellung des Schriftstellers. Die Thematik der Werke drehte sich um das Leben des Bürgertums und der Arbeiter, der Adel trat in den Hintergrund. Die Ausdrücke "Nervosität" und "nervös" tauchen erst in dieser Zeit in der allgemeinen deutschen Literatur auf. Die Moderne Kunst wurde

durch den Impressionismus, Expressionismus, Kubismus und der abstrakten Malerei bestimmt. In dieser Kunst zeigte sich der teilweise Bruch mit der Tradition und eine zunehmende Individualisierung des Künstlers.

Teil 2. Eugen Albert Georg Baumann und Sulfonal

1. Leben des Eugen Albert Georg Baumann

Eugen Baumann wurde am 12. Dezember 1846 in Cannstatt bei Stuttgart geboren. Nach seinem Abitur 1864 führte er ein dreijähriges Studium der Naturwissenschaften, Chemie und Physik am Polytechnikum durch. Am 14. Mai 1870 immatrikulierte er sich als Medizinstudent an der Universität Tübingen. In den Jahren 1870 und 1871 arbeitete Baumann an seiner naturwissenschaftlichen Doktorarbeit. Baumann wurde am 23. März 1872 mit der Arbeit "Ueber einige Vinylverbindungen" in Tübingen zum Dr. phil. promoviert.

Hoppe-Seyler nahm 1872 Baumann mit nach Straßburg. Die interdisziplinäre Arbeitsatmosphäre war in Straßburg einmalig für Deutschland. Das erge geistige Leben, welches an der Straßburger Hochschule herrschte, war von großem Einfluss auf Baumann's wissenschaftliche Entwicklung. Nach seiner Habilitation in der naturwissenschaftlichen Fakultät am 28. Mai 1876 war er dort bis zum 1. Oktober 1877 Privatdozent für Chemie. Baumann wurde 1877 auf die Abteilungsleiterstelle der chemischen Abteilung des physiologischen Instituts nach Berlin berufen.

Die Berufung Baumanns nach Berlin im Jahr 1877 als Vorsteher der chemischen Abteilung des soeben eingeweihten, mit modernsten Laboratorien ausgestatteten physiologischen Instituts von Emil Heinrich du Bois-Reymond stellte ein wichtiger Schritt innerhalb seiner wissenschaftlichen Karriere wie auch für die historische Entwicklung der biochemischen Arzneimittelforschung dar. Die medizinische Fakultät in Berlin würdigte Baumanns wissenschaftliche Erfolge und unterzeichnete einstimmig den Antrag auf seine Berufung. Er wurde am 9. März 1882 zum außerordentlichen Professor der medizinischen Fakultät ernannt. Seit 1879 gehörte Baumann dem Vorstand der Deutschen Chemischen Gesellschaft an. Nach siebenjähriger vielseitiger Tätigkeit innerhalb und außerhalb der Universität Berlin wechselte Baumann auf ein Ordinariat nach Freiburg.

Im Oktober 1883 übernahm Baumann eine ordentliche Professur der Chemie und die Leitung der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums der Universität Freiburg. Im Jahre 1883 bemühte sich die Farbenfabrik Bayer um eine Zusammenarbeit mit Baumanns chemischem Laboratorium. Baumann und seiner Forschergruppe war es in dieser Zeit gelungen, verschiedene Arzneimittel zu entwickeln und pharmakologisch wie klinisch zu prüfen. Die Farbenfabriken Bayer und Co. setzten große Hoffnung in die beiden befreundeten Forscher Baumann und Kast und nahmen sie 1888 unter Vertrag.

2. Die Entdeckung / Entwicklung des Sulfonals (Arzneimittelforschung an der Universität Freiburg 1883-1896)

Im letzten Drittel des 19. Jahrhunderts erfuhr die Freiburger Universität, insbesondere die medizinische Fakultät, einen enormen Aufschwung. Bedingt durch die Eröffnung der deutschen Reichsuniversität Straßburg 1872 im benachbarten Elsaß-Lothringen setzte zwischen Straßburg und Freiburg ein produktiver Wettstreit ein. Das führte in Freiburg unter anderem zur Einrichtung eines neuen Klinik- und Institutsviertels. Im Zuge dieser weitreichenden Bautätigkeit erhielt auch das chemische Laboratorium im Jahre 1882 ein neues Gebäude. Es bestand seit 1883 aus zwei völlig selbständigen Abteilungen mit je einer Direktion, wobei die eine der medizinischen, die andere der philosophischen Fakultät zugewiesen wurde. Mit der Berufung Baumanns im Oktober 1883 als Professor für Chemie und Direktor der medizinischen Abteilung des chemischen Laboratoriums setzte ein Aufschwung des chemischen und pharmazeutischen Studiums innerhalb der medizinischen Fakultät in Freiburg

ein. Die Anfänge der industriellen Arzneimittelforschung fielen mit der Einführung der ersten synthetisch-chemischen Arzneimittel in den 1880er Jahren in Deutschland zusammen. Die experimentelle Pharmakologie hatte eine zielbewußte Erforschung neuer Arzneimittel wesentlich gefordert. Die sich anschließenden klinischen Erprobungen am Patienten in den Universitätskrankenhäusern machten jedoch nicht selten die Grenzen der experimentellen Pharmakologie deutlich, da der Abbau des Stoffes im menschlichen Organismus sich häufig anders darstellte, als der Tierversuch vorausgesagt hatte.

Die Straßburger physiologisch-chemischen Untersuchungen und die Forschungen über Arzneimittel-Metabolismus haben an anderen Universitäten eine neue Arbeitsrichtung initiiert: die biochemische Arzneimittelforschung. In zahlreichen Versuchsreihen wurde systematisch der Einfluss verschiedener Molekülgruppen auf die physiologisch-pharmakologische Wirkung beim Tier und Menschen untersucht. In ihren breit angelegten Studien prüften Baumann und Kast an 14 verschiedenen Mono- und Disulfonen in jeweils 6-10 Versuchen an Tieren und Menschen den Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution, der physiologischen Wirkung und Veränderungen im Organismus. Für die klinische Prüfung von Sulfonal waren gerade die psychiatrischen Kliniken prädestiniert. Das von Baumann und Kast aufgefundene Muster der Schlafmittelsynthese wurde von anderen Wissenschaftlern aufgegriffen.

3. Industrie – Die Vermarktung von Sulfonal

Die deutsche pharmazeutische Industrie entstand einerseits aus größeren Apothekenlaboratorien in den 1830er Jahren wie andererseits aus der aufblühenden chemischen Farbenindustrie in den 1880er Jahren. In dieser Zeit bemühten sich deutsche chemische Firmen wie Bayer und Hoechst um enge Kontakte zu wissenschaftlichen Hochschullaboratorien, in denen intensiv und erfolgreich Forschung betrieben wurde. Die Farbenfabriken Bayer & Co. kooperierten seit 1883 mit den damals sehr anerkannten chemischen Universitätslaboratorien von Wilhelm Rudolph Fittig in Straßburg, Johann Friedrich Adolf von Baeyer (Abb. 2.15) in München und Eugen Baumann in Freiburg. In der Aufsichtsratsitzung vom Februar 1888 wurde in Erwägung gezogen, erstmals drei eigene pharmazeutische Mittel zu produzieren: Phenacetin, Methylenchlorid und Sulfonal. Die aufwendige Herstellung von Mercaptanen und ihre chemische Aggressivität, die besondere Kontrollen erforderten, erschwerten eine optimale Auslastung der Maschinen. Das führte dazu, daß Bayer trotz der Inbetriebnahme neuer Fabrikationsapparaturen und der damit verbundenen erhöhten Produktionsleistung mit einigen Aufträgen über Sulfonal in Verzug geriet. Die Firma Bayer vermarktete 1889 zwei weitere Schlafmittel, die ihr Baumann und Kast auf der Basis eines weiteren Vertrages zur technischen Ausbeutung und Verwertung überließen.

Teil 3. Sulfonal in der ärztlichen Rezeption

1. Sulfonal als Panazeum

Das scheinbar nebenwirkungsarme, wirksame, dem Chloral und Morphin in nichts nachstehendes Medikament, wurde in den damals gängigen Fachzeitschriften empfohlen. Sulfonal erfreute sich deswegen einer großen Nachfrage. Das Medikament wurde als Durchbruch in der Behandlung der psychiatrischen Erkrankungen gesehen, als wirkliche Alternative für das nebenwirkungsreiche Chloral das vor allem eine Schwächung des Herzmuskels und die bestehende Suchtgefahr mit sich brachte.

2. Nebenwirkungen von Sulfonal

Die akuten Intoxikationen durch Sulfonal wurden sehr schnell nach dem Einführen des Präparates in der Fachliteratur weitergeleitet. Vorsichtsmaßnahmen und therapeutische Maßnahmen sind bei eingetretener Vergiftung die Dosis nach Alter, Geschlecht, Konstitution und Erkrankung sorgfältige Krankenbeobachtung, regelmäßige Harnuntersuchung, Sorge für regelmäßigen Stuhlgang bei längerem Gebrauch regelmäßige Pausen.

Die chronische Intoxikation durch Sulfonal führte zur Haematoporphyrinurie acuta toxica. Sulfonal wurde zwar als geruchs- und geschmackslos und als besonders Nebenwirkungsarm propagiert, allerdings bewirkte die verzögerte Ausscheidung eine Kumulationsgefahr und führte zu letalen Verläufen von Hämatoportophrin. Das Sulfonal wurde deswegen und nach der Entdeckung von weit aus wirksamere Substanzen von anderen Hypnotika-Gruppen abgelöst.

3. Ablösung von Sulfonal durch die modernen Hypnotika-Gruppen

3.1. Die Gruppe der Barbiturate

Der deutsche Chemiker Johann Friedrich Adolf von Baeyer (1835-1917) (Abb. 2.15) entwickelte 1863 die Barbitursäure, die selbst keine hypnotische Wirkung zeigte, aber die erste Etappe war für die Synthese der wirksamen Barbiturate.

3.2. Die Gruppe der Bromsalze

Im weiteren Verlauf kam es zur Entdeckung des Bromdiethylacetamids. Bromsalze wurden in der Psychiatrie des 19. Jahrhunderts verwendet (Behandlung von epileptischen Anfällen). Die Effekte der Medikamente dieser Gruppe in der Behandlung der Schlafstörungen wurde erst Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben.

3.3. Die Gruppe der Piperidindione

Das Persedon wurde 1949, das Doriden 1954 in den Handel gebracht. Das durch seine schrecklichen Nebenwirkungen unter dem Namen Contergan bekannt gewordene Thalidomid wurde 1956 – 1957 vermarktet. Nachdem 2000 Fällen mit Mißbildungen der Extremitäten registriert worden waren, wurde Thalidomid verboten.

3.4. Die Gruppe der Benzodiazepine

Ab 1960 gelangten die Benzodiazepine wie Methaqualon (Revonal), Chlordiazepoxid (Librium), und danach 1963 Diazepam (Valium) und 1965 Nitrazepam (Mogadan) in den Handel. Die Gruppe der Benzodiazepine gehört bis heute zu den am meisten verordneten Hypnotika-Medikamente.