

**Über die Anwendung
von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde,
mit besonderer Berücksichtigung
des Nirvanols**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie
und Geburtshilfe der Hohen medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Frieda Roeder

1918

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 4. Oktober 1918

Referent: Prof. Dr. F. Göppert

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

ISBN 978-3-662-42052-2 ISBN 978-3-662-42319-6 (eBook)
DOI **10.1007/978-3-662-42319-6**

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Der Wunsch nach gut wirksamen Schlafmitteln ist ebenso wie in der Klinik der Erwachsenen in der Kinderpraxis lebhaft. Doch gibt es nur wenige Mittel, deren Dosierung und Prüfung auf Harmlosigkeit für Kinder experimentell erforscht ist. Wir brauchen Schlafmittel für alle Stufen der Erregung, beginnend mit der Unruhe eines eben auf die Abteilung aufgenommenen Kindes bis zu der schweren Unruhe des Kindes im Kramp fzustand. Mit der Intensität der Wirkung rückt gewöhnlich auch der Angriffspunkt an höhere Lebenszentren hinauf, wodurch das Mittel gefährlicher wird. Als absolut harmloses Mittel für leichte Fälle, besonders gut für Säuglinge geeignet, ist das Bromural erprobt in folgender Dosierung:

2.—6. Monat	1—3 \times in 24 Std.	0,15 (— 0,3)
7.—18. "	" "	" 0,3—0,5
2.—4. Jahr	" "	" 0,6
4.—6. "	" "	" 0,6
7.—14. "	" "	" 0,6—0,9.

Dem Bromural in seiner Wirkungsintensität verwandt ist das Adalin mit der Dosierung:

2.—6. Monat	3 \times 0,15 (— 0,25)
7.—18. "	" " 0,25—0,5
2.—4. Jahr	" " 0,5
4.—6. "	" " 0,5
7.—14. "	" " 0,5—0,75.

Stark wirksam, bis ins Bereich der Krämpfe spasmophiler Natur reichend, bei anderen Krämpfen aber, z. B. bei Meningitis, nicht sicher wirkend, ist das Chloral.

Wegen seiner Nebenwirkungen auf Herz, Atemzentrum und Verdauungstraktus ist die Anwendung des Chlorals beschränkt. Es fehlt ein Mittel, stärker und sicherer wirkend als Bromural und Adalin, harmloser und ebenso wirksam wie Chloral. Weitgehend entspricht dieser Forderung das in unserer Klinik von Bertling (1) genau erprobte Urethan. Dieses von uns

viel gebrauchte Präparat hat den Nachteil eines recht schlechten Geschmacks und des relativ großen Volumens der wirksamen Dosis. Da wir 2—3 g Urethan gebrauchen, sind immer 20—30 ccm der gebräuchlichen 10 proz. Lösung erforderlich. Unter Vermeidung dieser beiden Eigenschaften hofften wir in dem von der Firma Heyden dargestellten Präparat Nirvanol ein gleichwertiges Mittel zu finden.

Nachdem die pharmakologische Prüfung eine relative Harmlosigkeit und große therapeutische Breite bei starker Wirkung ergeben hatte, die dem Luminal gleich, dem Veronal überlegen sein soll (2), wurde das Nirvanol vielfach bei Erwachsenen, mit Bevorzugung der Irrenpraxis gegeben. Seiner chemischen Struktur nach gehört Nirvanol zu den Harnstoffabkömmlingen. Es ist ein Hydantoin, das ist eine Verkuppelung des Harnstoffs mit der Glykolsäure unter Austritt von zwei Molekülen Wasser, ganz analog der Bindung der Malonsäure mit Harnstoff zu der Barbitursäure, dem Grundstock der bekannten Schlafmittel Veronal, Medinal, Proponal, Luminal. Im Gegensatz zu der Diäthylverbindung der Barbitursäure, die die wirksamen Präparate Veronal und Medinal darstellt, ist das Diäthylhydantoin völlig wirkungslos. Erst die Einführung eines Phenylradikals hat das Hydantoin zu dem wirksamen Präparat Nirvanol werden lassen. Damit aber bekommt es eine wichtige Komponente, die es dem Luminal verwandt macht und zur Beobachtung der Luminalnebenwirkungen mahnt.

Bei der Erprobung des Nirvanols für die Kinderpraxis begann ich mit Versuchen an unseren klinisch kranken Kindern, die eines Schlafmittels nicht bedurften. Ich versuchte, sie am Tage, mitten aus dem Spiel heraus, in Schlaf zu versetzen. Da die kleinste für Erwachsene gebrauchte Dosis 0,25 beträgt

begann ich bei den ganz Kleinen vorsichtig mit 0,05. Nur bei wenigen erzielte ich tiefere Schlafwirkung. Die meisten Säuglinge blieben wach oder schliefen so leise, daß sie bei dem geringsten Lärm erwachten. Daher ging ich sehr bald auf 0,1 über und erzielte damit bei den Kleinen bis zu 1 Jahr in den meisten Fällen eine Schlafwirkung mit großer individueller Verschiedenheit: während einige Säuglinge spät, nach 1—1 $\frac{1}{2}$ Stunden, einschliefen und leicht wieder wach wurden und sich zum Essen meldeten, schliefen andere, zuweilen sogar ältere, schon nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde ein und verschliefen die nächste Mahlzeit. Durch etwas größeren Lärm auf der Station aber wurden sie bei dieser Dosis alle wach und waren gleich munter wie vorher.

Dadurch ermutigt stieg ich langsam, immer um 0,05, unter genauer Kontrolle von Puls und Atmung bis zu hohen Dosen von 0,2—0,3 und sogar 0,4 im 1. Lebensjahr und bis 0,3 und 0,4 im 2.

Trotz der relativ sehr hohen Dosen schliefen die Kinder oft spät ein, zwischen 10 und 70 Minuten die kleinen und 1 bis 3 Stunden die großen. Gefährliche Nebenwirkungen habe ich dabei nie gesehen, über leichtere wird unten berichtet werden. Die Kinder schliefen zum Teil sehr fest, wurden durch keinerlei Lärm der Umgebung oder durch Temperaturmessungen geweckt und verschliefen ihre nächste Mahlzeit.

Zuweilen, z. B. mit 0,25 bei einem 1jährigen Kinde, wurde keine Schlafwirkung, wohl aber eine Herabsetzung der gewöhnlichen Lebhaftigkeit erzielt.

Bei älteren Kindern machte ich die Beobachtung, daß die geistig Trägern am schnellsten, nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde einschliefen und schon bei kleinen Dosen von 0,1—0,15, während die geistig Regsamern längere Zeit gebrauchten. Selbstverständlich war die Wirkung noch abhängig von der Versuchsanordnung: einige lagen im Bett und spielten vor sich hin, andere waren auf und wurden erst ins Bett gelegt, wenn sie anfangen müde zu werden.

1. L. L. 1 $\frac{1}{4}$ J. Am 3. VII. 0,1 Nirvanol, im Bett liegend. Eingeschlafen nach $\frac{3}{4}$ Std.

Am 4. VII. 0,2 N., im Bett liegend. Eingeschlafen nach $\frac{1}{4}$ Std.

Am 5. VII. 0,2 N., spielend, sitzend. Eingeschlafen nach 1 $\frac{1}{2}$ Std.

Ganz versagt hat selbst eine hohe Dosis von 0,4 bei einem 13jährigen Mädchen und 0,3 bei einem 3jährigen und 7jährigen Jungen.

Bei anderen dauerte das Einschlafen so lange, 2—3—4 Stunden, daß diese Zeit mit der des physiologischen Schlafes zusammenfiel, so daß nur aus der veränderten Schlaftiefe und zuweilen aus der längeren Schlafdauer auf eine Nirvanolwirkung geschlossen werden konnte.

Bei älteren Kindern über 3 Jahren ging ich unbedenklich bis 0,5 und 0,6, womit stets Schlaf erzielt wurde, der zuweilen so fest war, daß selbst Rütteln am Arm die Kinder nicht weckte. Mehr als 0,6 habe ich nie versuchsweise gegeben, da sich die Nebenwirkungen dann stärker bemerkbar machten und da ich glaube, daß diese Dosis therapeutisch im allgemeinen ausreichen wird. Immerhin glaube ich, daß man auch ohne ernsten Schaden noch höher gehen kann. Als Zeit der Eingabe wählte ich diejenige, wo die Kinder erfahrungsgemäß nicht schliefen, meist war es morgens nach der 9-Uhr-Fütterung oder nachmittags um 5.

Nach diesen einen Monat hindurch gemachten Versuchen an 40 Kindern machten wir folgende Überlegung: wenn Kinder am hellen lichten Tage, mitten aus ihrem Spiel heraus, entgegen ihrem natürlichen Trieb zum Schlafen gezwungen werden, so müssen sie erst recht zur Nachtzeit, wenn Schlafbedürfnis vorliegt, eingeschlafert werden können, und zwar wird man bei leichterer Unruhe mit kleineren Dosen auskommen können, bei schwererer dagegen jener hoher Dosen bedürfen, deren Ungefährlichkeit erprobt war. Ich gab das Mittel therapeutisch in über 50 klinischen und poliklinischen Fällen. Als Dosierung wurde zunächst zugrunde gelegt:

bis $\frac{1}{2}$ Jahr 0,1—0,25
bis 2 Jahre 0,2—0,3
über 2 „ 0,3—0,5.

Meist handelte es sich bei den Kindern nicht um Schlaferzeugung, sondern um irgendeine Beruhigung. Oft gaben wir es poliklinisch Säuglingen bei Trinkunruhe oder bei nächtlicher Unruhe, bedingt durch Nervosität, akute Durchfälle oder Grippe. Die Mütter berichteten gewöhnlich über guten Erfolg nach 0,1—0,15.

2. Nervöses Brustkind. Schrie infolge schlechter Erziehung seitens der Mutter, die das Kind immerzu anlegte, sehr viel nachts. Wurde durch 0,1 N. zum Schlafen gezwungen.

3. $\frac{1}{2}$ jähriges Brustkind, das durch seine Unruhe nachts die Mutter oft zum Aufstehen zwang. Verschlimmerung durch akuten Darmkatarrh. 0,3 N. mitgegeben mit der Weisung, abends die Hälfte zu geben. 5 Minuten nach der Eingabe eingeschlafen. Da das Kind nach $3\frac{1}{2}$ Stunden aufwachte, wurde die andere Hälfte nachgegeben, worauf sofort Schlaf eintrat, der bis zum Morgen andauerte. Beim Erwachen gleich sehr munter.

Dieser Fall ist auch insofern lehrreich, als man daraus eine günstige Wirkung des Mittels refracta dosi erkennt, wobei man mit der Dosierung im ganzen genommen, ohne Nebenerscheinungen zu erhalten, höher gehen kann als bei einmaliger Darreichung. Dieselbe Erfahrung wurde bei folgendem sehr nervösen Kind gemacht:

4. J. R. 14 Monate. Bekommt noch 3—4 mal Brust. Aufgenommen wegen schwerer Bronchopneumonie und parenteralen Durchfällen. Mutter kommt 3 mal zum Anlegen. Lange bevor die Mutter kommt und noch lange nach dem Trinken steht das Kind in großer Aufregung im Bettchen hoch, nicht zu halten, streckt die Ärmchen aus, weint und ist blaurot vor Frost. Die Wärmflasche liegt zwecklos daneben. Durch 0,2—0,3 N. wird es öfter nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Std. für einige Zeit beruhigt. Eines Abends wird nun bei sehr starker Unruhe 0,3 gegeben, worauf Ruhe eintritt bis um 9 Uhr zum Anlegen. Danach wieder starke Unruhe. Um 10 Uhr nochmals 0,25 N. gegeben. Danach ruhig geschlafen.

So bekam ein 14 monatiges Kind innerhalb von 3 Stunden 0,55 Nirvanol ohne jegliche Nebenwirkung, eine schon für Erwachsene ganz große Dosis.

Klinisch gaben wir das Mittel öfter bei starker Unruhe von chronisch ernährungsgestörten Kindern.

5. H. H. 9 Wochen altes künstlich ernährtes, chronisch gestörtes Kind, bäumt sich nachts auf vor großer Unruhe und schreit unaufhörlich. Mit 0,1 N. schläft es nach $\frac{3}{4}$ Std. ein und bleibt die ganze Nacht durch ruhig. Da die Wirkung relativ spät eingetreten ist, wird 14 Tage darauf bei gleicher Unruhe 0,2 gegeben. Schläft nach $\frac{1}{4}$ Std. ein, ist aber am nächsten Vormittag noch sehr schläfrig.

6. W. F. 8 monatiger Atrophiker, schreit zuweilen abends gegen 10 unaufhörlich. Auf 0,2 N. prompt eingeschlafen, schläft aber am nächsten Tage noch bei der Visite um 10 Uhr und ist den ganzen Tag über noch schläfrig. Nach 5 Tagen wird unter gleichen Bedingungen 0,1 gegeben. Auch hier sofortige und lang anhaltende Wirkung, so daß beschlossen wird, das nächste Mal 0,05 zu versuchen. Das Kind gab dazu keine Gelegenheit.

Es scheint nach dieser 2 maligen Erfahrung, daß die chronisch ernährungsgestörten Kinder selbst bei großer Unruhe mit einer geringeren Dosis auskommen als die gleichaltrigen akut erkrankten. Versagt hat Nirvanol bei dieser Unruhe von Säuglingen zweimal, zunächst bei einem 4 monatigen Kind mit schwerer Grippe und ruhrartigem Stuhl, dem eines Tages durch den Mund keine Flüssigkeit beizubringen war. Auch die Irrigation wurde ausgepreßt. Die Hoffnung, nach Beruhigung durch 0,3 N. mit einer 2. Irrigation mehr Erfolg zu haben, schlug fehl.

Ferner versagte es bei derselben Gelegenheit bei jenem oben erwähnten nervösen Brustkind bei einer Dosis von 0,1, die aber vielleicht zu klein gewählt war, denn ein anderes Mal hatten wir bei demselben Kind mit 0,2 Erfolg.

7. 30. VII. Jede Mahlzeit erbrochen, ebenso den Einguß. Für 8 Uhr neuer Einguß angesetzt. Zu dem Zweck um 7 Uhr 0,2 N. Danach ruhiger. Einguß behalten.

Bei schwerer Unruhe hielt die Wirkung bei diesen Kleinen im allgemeinen nur eine beschränkte Zeit, 1—4 Stunden, an, konnte dann aber, wie Fall 4 zeigt, durch erneute Gaben ohne Schaden wieder hervorgerufen werden. Zuweilen war mit dem Ausklingen der Schlafwirkung doch die beruhigende Wirkung noch nicht vorbei, so daß die Kinder wohl mit offenen Augen lagen und bei jeder Annäherung ans Bett aufsahen, aber nicht wieder in die frühere Unruhe verfielen.

8. F. C. 1 Jahr. Frühgeburt, Wasserkopf, Spasmophilie. Seit dem 1. Lebenstag in unserer Klinik. Rezidivierende Grippen. Dabei immer sehr unruhig. Durch 0,2—0,3 N. anfangs beruhigt, aber oft ohne Schlaf. Später wurden Husten und Unruhe derart, daß nur Codein in schläfrig machenden Dosen wirksam war.

Die therapeutische Anwendung erstreckte sich dann auch auf ältere Kinder, bei denen meist nicht das Ziel war, die Kinder einzuschläfern, sondern zu beruhigen. Im allgemeinen gewöhnen sich Kinder sehr schnell ans Krankenhaus. Manche aber kommen nur schwer über die ersten Stunden hinweg, wenige haben längere Zeit Heimweh. Da versuchen wir mit einem Beruhigungsmittel zu helfen.

9. H. R. 3 Jahre. Mit Krämpfen eingeliefert. Am nächsten Tage schwere Pneumonie. Steht noch nach 8 Tagen dauernd im Bett hoch und

weint nach der Mutter. Immer kalt am ganzen Körper. Brustwickel unmöglich anzulegen. 0,2 N., bei der großen Unruhe voraussichtlich nicht Schlaf erzeugend, beruhigte sichtlich oder rief Schlaf für 10—60 Minuten hervor. Nach dem Erwachen ruhiger.

In ähnlicher Weise half Nirvanol einem 13jährigen Jungen über die ersten schweren Stunden hinweg. Er war mit starken Leibschermerzen eingeliefert, die sich aber als funktionell erwiesen. Am offensichtlichsten war der Erfolg bei folgendem Kind.

10. H. A. 4 Jahre. Enuresis. Sehr verwöhntes Kind, das immer nur mit der Mutter zusammen war. Seine einzigen Worte den ganzen Tag über waren: „Die Mutti soll kommen, sonst will ich nicht artig sein.“ Tagsüber sehr ungezogen, abends durch sein Schreien der Tyrann der ganzen Station. Schliefe abends nach 0,3 sofort ein und war die ganze Nacht ruhig.

Nervöse Unruhe nachts zu lindern war naturgemäß leichter als am Tage oder abends.

11. H. J. 1 $\frac{1}{4}$ Jahr. In poliklinischer Behandlung wegen Achselhöhlenabszeß nach Impfung, Verdacht auf eben überstandenen Scharlach. Wegen schwerer Bronchopneumonie und Meningitis serosa Aufnahme. Knört viel und sieht ängstlich nach seinen Angehörigen aus. Metastatischer Abszeß im Fußgelenk. Dadurch Kombination von Schmerz und nervöser Unruhe. Wacht abends gegen 11 Uhr auf und schläft nicht wieder ein. Anfangs 0,3 N., dann 0,2, dann 0,1. Immer der gleiche Erfolg: Schlaf nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde bis zum nächsten Morgen.

Dieser letzte Fall von nervöser Unruhe ließ die Hoffnung aufkommen, mit Nirvanol den Pavor nocturnus günstig zu beeinflussen. Zu einem abschließenden Urteil hierüber fehlt mir die Erfahrung. Es kam nur ein typischer Fall zur Beobachtung, der allerdings nach 8tägiger Behandlung mit 0,2 N. anscheinend geheilt ist.

12. K. 6 Jahre. Schreit 1 Std. nach Schlafengehen laut auf, schwitzt, sieht weiß aus. Dieser Zustand dauert $\frac{1}{4}$ Std. lang. Am nächsten Tage sehr müde, weiß nichts von dem nächtlichen Zustand. Während 10tägiger Gabe von 0,2 N. kein Anfall wieder. Dann nicht wieder in die Klinik gekommen.

Diese günstige Beeinflussung nervöser Unruhe, die ja auch bei Erwachsenen gerühmt wird und daher in der Psychiatrie das Mittel eingebürgert hat, führte noch zu Versuchen auf folgenden Gebieten:

Bekanntlich spielt beim Keuchhusten neben der katarrhalischen Komponente die nervöse eine große Rolle. Ein gesundes oder leicht hustendes Kind ahmt beim

Zusammenleben mit einem Keuchhustenkranken dessen Anfälle nach und gewinnt oft eine große Geschicklichkeit. Ebenso arten die Anfälle bei einem tatsächlich kranken Kinde durch die nervöse Übertreibung oft allmählich mächtig aus. Daher ist gerade der Keuchhusten durch strenge Erziehung und Ablenkung in gewissem Maße günstig zu beeinflussen. Da die Kinder Tag und Nacht keine Ruhe haben, ist es für sie wie für die Mutter wünschenswert, ihnen wenigstens Nachtruhe zu verschaffen. Ich versuchte daher das Nirvanol bei klinischen und poliklinischen Kindern. Die Angabe der Mütter lautete durchweg befriedigend. Statt 5—8 oder gar halbstündlich sich wiederholenden Anfällen hatten die Kinder nur 2—4. Der Erfolg wurde in der poliklinischen Praxis leider durch Nebenwirkungen getrübt. Die Kinder waren am nächsten Tage taumelig, oder sie bekamen nach dem chronischen Gebrauch ein Exanthem und Fieber.

13. K. K. 9 Jahre. Nachts 5—6 Anfälle Nach 0,3 N. in der 1. Nacht nur 1 Anfall, in der nächsten nach 0,25 N. nur 3. Am folgenden Tage immer sehr müde und taumelig.

Bei unserer klinischen Behandlung war dem einen Übelstand insofern zu begegnen, als unsere (Stirve) Keuchhustenkinder aus komplizierenden Umständen tagsüber nicht aufstanden und daher nicht so sehr unter der motorischen Unsicherheit zu leiden hatten. Außerdem konnte ich durch genaue klinische Beobachtung allmählich mit einer etwas kleineren Dosis auskommen, bei der die Nebenwirkungen weniger ausgesprochen waren. Ich gab bei Keuchhusten einem

5jährigen Kind 0,15—0,25,
 $\frac{1}{4}$ —3—4 „ „ 0,15.

Zuweilen ließ ich zwischendurch eine Nacht ganz ohne Pulver schlafen und hatte meist keine Verschlechterung gegenüber dem vorhergehenden Tage zu verzeichnen, anscheinend als Nachwirkung zu erklären. Außer der Verringerung der Zahl der Anfälle, die erst gegen Morgen wieder stärker wurden, war auch der Schlaf im allgemeinen ruhiger. Bei einem Kinde fiel der Nachtwache besonders auf, daß nicht nur die Zahl der Anfälle geringer wurde, sondern auch jeder einzelne Anfall schwächer ausfiel, das Kind weniger dabei

zog und im Gegensatz zu den früheren Anfällen gleich wieder einschlief. Eine ähnliche Wirkung war bei folgendem Kind:

14. M. M. 6 Wochen. Keuchhusten. Zwischen den typischen Anfällen häufiges Anhusten. Sehr wenig Schlaf. 0,05 N. wirkungslos, 0,1 verringert die Anfälle wenig, beruhigt aber das Kind im ganzen. Die kleinen Zwischenanfälle fallen ganz fort, nach dem typischen Anfall sofortiges Einschlafen.

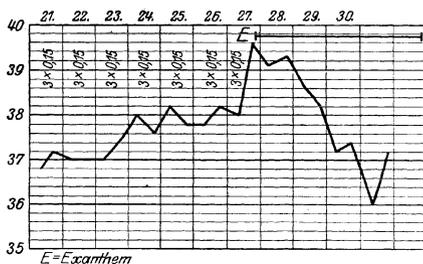
Auch bei einfachem Husten, besonders bei nächtlichem, wandte ich Nirvanol mit gutem Erfolge an:

15. L. N. 5 Jahre. Tuberkuloseverdächtig. Chronischer bellender Husten Tag und Nacht. Rasseln und Giemen über beiden Lungen. 1. Nacht in der Klinik viel gehustet, 2. und 3. Nacht unter Nirvanolwirkung (0,3) fast gar nicht gehustet, 4. Nacht ohne N. wieder stärker. Allmählich durch Luft- und Sonnenbehandlung N. völlig entbehrlich.

Da während meiner Versuche 2 Fälle von Chorea minor zur Behandlung kamen, versuchte ich auch hier das Nirvanol. Bekanntlich gibt es kein ätiologisch wirksames Mittel, da das Wesen der Chorea noch nicht erforscht ist. Die übliche anti-rheumatische und die Arsenbehandlung haben in unserem einen Fall trotz monatelanger Anwendung vollkommen versagt. Kürzlich erschien ein Bericht über Versuche mit Luminal (3), die in demselben Sinne angestellt wurden und anscheinend nicht nur auf die nervöse Komponente guten Einfluß hatten, sondern die Krankheit gänzlich heilten. Ich gab Nirvanol hier refracta dosi, $3 \times 0,15$, da ja eine dauernde Überschwemmung des Körpers notwendig ist und da andererseits keine schlafmachenden Dosen erwünscht sind.

16. M. G. 7 Jahre. Seit 1916 im Anschluß an Scharlach dauernd rezidivierende Choreaanfalle. Seit März 1918 von neuem erkrankt, poliklinisch erfolglos behandelt. Am 15. VIII. Aufnahme. Starke Unruhe, Gehen und Stehen allein, Essen und Schreiben völlig unmöglich. Unverständliche Sprache. Auch nachts unruhig, so daß das Bett wackelt. Nach 2tägiger Behandlung mit $2 \times 0,15$ tags, $1 \times 0,25$ abends bereits nächtliche Unruhe verschwunden. Nach 14 Tagen erhebliche Besserung auch am Tage: kein Zappeln mehr, nur noch starke Hypotonie und Unfähigkeit zu stehen, zu gehen und zu essen, ohne gefüttert zu werden. Am 27. VIII. Exanthem (s. Kurve I) mit Fieber bis 39,6. Mit Ausbruch des Fiebers auffallendes Verschwinden der letzten unruhigen Bewegungen. Nach Abklingen des Fiebers leider Nirvanol bald abgesetzt und Weiterbehandlung mit Luminal. Am 20. IX. Stehen und Gehen wieder möglich, nur noch etwas unsicher. Schriftprobe noch sehr schlecht, Hypotonie noch deutlich. Am 22. IX.

wieder Fieberanstieg bis $40,4^{\circ}$ bei Luminalbehandlung ohne wesentlichen Organbefund.

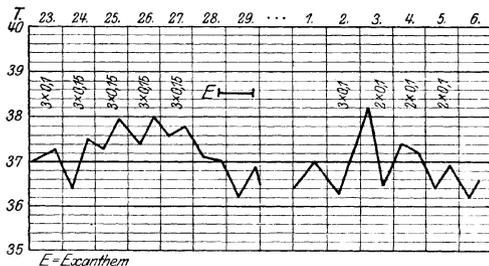


Kurve I.

Die günstige Wirkung auf die choreatischen Bewegungen ist hier offensichtlich. Leider ist zu früh ausgesetzt worden, und die Dosen waren später sicher zu klein, als schon eine gewisse Gewöhnung vorhanden war. Die relativ schnelle Wiedererlangung der statischen Funktionen kann auf Spontanheilung beruhen oder vielleicht auf die Wirkung des Luminals zurückzuführen sein. In Berücksichtigung der Nebenwirkungen des Nirvanols ist zu bedenken, ob das auf die motorische Sphäre wirkende Präparat gerade bei dieser Krankheit mit Hypotonie und motorischer Unsicherheit in den späteren Stadien günstigen Einfluß haben kann.

Der 2. Fall war eine sehr leichte Form von Chorea:

17. D. B. 7 Jahre. (Kurve II.) Im April Gelenkrheumatismus, im Juni an Chorea erkrankt.



Kurve II.

Unruhe nur mäßigen Grades, aber auch in der Nacht. Gehen und Stehen möglich. Schriftprobe leidlich. Bereits nach 2 Tage langer Behandlung mit $3 \times 0,15$ N. völlige Nachtruhe. Am 9. Tage Exanthem mit vorausgehendem geringen Fieber. Nach $2\frac{1}{2}$ wöchiger Behandlung nur noch geringes Zappeln, nach 1 Monat bereits völlig geheilt entlassen.

Es war, wie gesagt, ein leichter Fall, bei dem Spontanheilung zu erwarten war. Immerhin ist eine begünstigende Mitwirkung des Nirvanols denkbar, und weitere Versuche, eventual Nirvanol im Wechsel mit Luminal, sind zu empfehlen.

Angeregt durch Herrn Prof. Loewe wurde schließlich auch die Behandlung der so häufigen Enuresis nocturna mit Nirvanol versucht, nachdem von Curschmann über günstige Beeinflussung der besonders im Kriege so gehäuft auftretenden Pollakisurie der Erwachsenen berichtet worden ist (4). Über das Wesen der Enuresis bestehen zwei entgegengesetzte Ansichten: während die eine die Ursache in einer abnormen Schlaftiefe sehen, in welcher den Kindern der von der gefüllten Blase ausgehende Reiz, der im Wachzustande zur Entleerung führt, nicht bewußt wird, so daß die Blase einfach überläuft, glauben andere im Gegenteil an eine verminderte Tiefe, in welcher der in jedem Fall nervös und willensschwach veranlagte Mensch den geringen Reiz einer verhältnismäßig wenig gefüllten Blase abnorm empfindet und mit Entleerung reagiert.

Bei unserer poliklinischen Praxis probiert hatte das Mittel unter 10 Fällen nur 2 mal Erfolg, wo nach 0,15 resp. 0,3 N. abends prompte Heilung eintrat. Die Tabletten wurden 14 Tage lang weiter gegeben und sollten dann ausgesetzt werden. Die Heilung des einen Kindes war bis jetzt von Dauer, das andere hat sich keine Tabletten nachgefordert. Diese Erfahrung könnte im Sinne der 2. Theorie sprechen.

Bei der günstigen Beeinflussung nervöser Unruhe durch Nirvanol hofften wir auch auf eine schmerzlindernde Wirkung. Da aber versagte das Mittel, wenigstens am Tage. Bei einer Durchschnittsdosis schliefen die Kinder ein, erwachten aber nach kurzer Zeit mit den gleichen Schmerzen. Vielleicht wäre eine höhere Dosis erforderlich. Da wir aber wenig Gelegenheit hatten, Kinder mit heftigen Schmerzen tagsüber zu beruhigen, ist hierüber kein abschließendes Urteil zu fällen. Nachts dagegen konnte bei Kopf-, Brust- und Bauchschmerzen durch Nirvanol trotz der Schmerzen Schlaf erzielt werden.

Zu erhoffen war deshalb eine schmerzstillende Wirkung, weil durch Nirvanol die durch Atemnot bedingte Unruhe bei diph-

therischer Stenose gelindert wurde, wobei sich zugleich das Fehlen einer schädlichen Beeinflussung des Atmenzentrums zeigte.

Im allgemeinen verwenden wir bei Stenosen das durchaus zuverlässige und unschädliche Urethan. Aber bei sehr großer Unruhe, wo es auf Zuführung einer sehr kleinen Menge ankommt, werden wir auf Nirvanol zurückkommen.

In unserer Klinik besteht der Grundsatz, die letzten Lebenstage und -stunden eines Kindes dem Kinde selbst und seinen Eltern möglichst zu erleichtern. Wenn wir daher einen Fall als völlig aussichtslos erkannt haben, handeln wir nach diesem Grundsatz der Euthanasie. Trotzdem wir, solange Leben vorhanden ist, nie die Hoffnung auf Erhaltung des Lebens aufgeben, sind wir in solchen Fällen nicht sparsam mit Beruhigungs- und schmerzstillenden Mitteln. Wir geben Opium in ziemlich großen, aber erprobt unschädlichen Dosen, ferner Urethan. Die wirksamen, nicht ohne Vorversuche zu überschreitenden Dosen des Opiums sind:

	Ext. opii aq. s.	Tct. opii
3.— 7. Monat	0,2 mg	2— 3 mg
8.—12. " "	0,4—0,8 mg	5— 8 "
13.—18. " "	1,0 mg	8—10 "
19.—24. " "	1,0—1,5 mg	10—15 "
3 Jahre	3 mg	1 Tropfen
4 " "	5 "	1½—2 "
5— 8 " "	10 "	2—3 "
9—12 " "	20 "	4—5 "

Da oft Benommenheit neben der großen Unruhe herrscht, ist das Mittel mit möglichst kleinem Volumen das geeignetste. Da ist Nirvanol in großen Dosen am Platze.

18. E. H. 2 Jahre. Schwere Diphtheriestenose. Abends tiefe Einziehungen. Nach Intubation Besserung. In der Nacht mehrmals sehr unruhig, Puls sehr klein. Urethan. Um 4 Uhr Extubation. Atmung nur kurze Zeit besser. ½ Stunde später wieder Intubation, keine Erleichterung. Morgens große Unruhe, durch 2 g Urethan nicht beeinflußt. Nach ½ Stunde 0,5 Nirvanol. Nach wenigen Minuten völlige Ruhe. Nach ½ Std. Exitus ohne neue Erregung, in völliger Ruhe. (Tod bei relativ freier Atmung, nicht durch Erstickung.)

Sektionsbefund: diphtherische Membranen bis in die feinsten Bronchien reichend.

Von größtem Interesse bei Anwendung eines Schlafmittels sind seine Nebenwirkungen. Im Vordergrund steht die Wirkung auf Herz und Atemzentrum, die bei der Anwendung des Chlorals und auch

gelegentlich des Luminals (5) zur Vorsicht mahnt.

Bei jeder Darreichung kleinster wie großer Dosen wurden Puls und Atmung kontrolliert und die Werte während des Schlafens mit denen vorher und mit denen im natürlichen Schlafe verglichen. Entsprechend der größeren Erregbarkeit und Beeinflussung durch äußere Reize im Kindesalter fallen schon die Zahlen im Wachen an verschiedenen Tagen verschieden aus, ebenso im Schlaf, so daß geringe Abweichungen in den Bereich des Normalen fallen. So schwankten auch hier die Angaben um einige Zahlen, aber sehr wechselnd, ohne daß man eine konstante Herabsetzung oder Erhöhung der Frequenz nachweisen konnte.

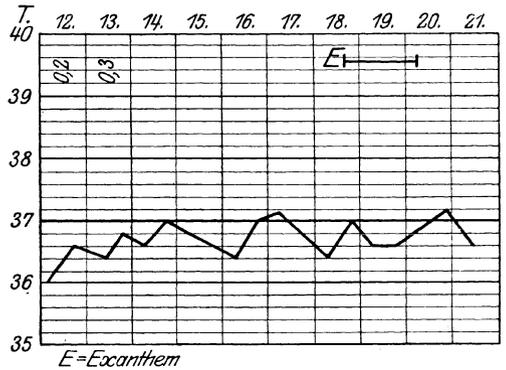
Niemals habe ich, auch bei hohen Dosen, eine ernstliche Beeinflussung dieser lebenswichtigen Zentren erlebt, eine Erfahrung, die sich mit der bei Erwachsenen deckt: „Auch in toxischen Dosen keine Störung des Kreislaufs und der Atmung“ (2). Daher gab ich das Mittel ohne Bedenken 1 mal einem schwer herzkranken Kinde bei starker Unruhe mit gutem Erfolg.

Ebenso traten niemals Zeichen einer Nierenreizung auf. Die Urinausscheidung blieb normal, der Urin war frei von Eiweiß und Zucker.

Da Schlafmittel im allgemeinen die Temperatur herabsetzen — bei Veronalvergiftungen hat man Untertemperaturen von 35,4 beobachtet — wurde vor dem Schlafen und mehrmals während desselben die Temperatur gemessen. Sehr selten zeigten sich Abweichungen um mehr als 1—2 Zehntelgrade, aber ebenso nach oben wie nach unten von der Norm. Dagegen fand sich hier eine Nebenwirkung: am Tage der Darreichung oder am folgenden Tage traten Fiebersteigerungen auf von wenigen Zehntelgraden bis zu 39,6°. Das Allgemeinbefinden war dabei meist wenig gestört: die Kinder spielten, waren munter und nahmen ihre Nahrung. Zwei Säuglinge dagegen reagierten zu wiederholten Malen mit Erbrechen der nächsten Mahlzeit oder mit Nahrungsverweigerung, und zwei ältere Kinder waren sichtlich überraunig. Bald aber trat auch hier durchweg wieder Wohlbefinden ein, und auch das Fieber fiel am nächsten Tage kritisch ab oder zeigte die Tendenz zum

Abfall. Dieselbe Erscheinung findet man beim Luminal (6).

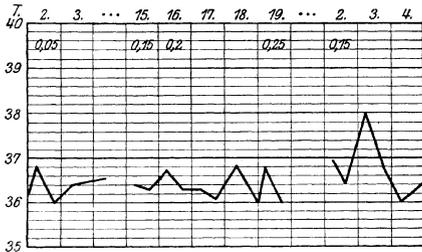
Eine weitere Analogie zum Luminal ist das Auftreten eines Exanthems. Der 1. Fall, der zur Beobachtung kam, war ein 9jähriges Kind, das plötzlich eines Morgens auf der Streckseite der Extremitäten und am Rumpf einen rötel- bis masernähnlichen Ausschlag zeigte, ohne Fieber und katarrhalische Symptome, bei völligem Wohlbefinden. Das Exanthem nahm im Laufe des Tages zu und verschwand am 3. Tage. (Kurve III.) Es wurde



Kurve III.

als Röteln angesprochen, und als nach 9 Tagen ein anderes Kind derselben Abteilung mit einem ganz ähnlichen Ausschlag erkrankte mit vorhergehender geringer Temperatursteigerung (Kurve II), schien trotz der kurzen Inkubationszeit die Diagnose gesichert. Doch tauchte schon jetzt der Verdacht eines Nirvanalexanthems auf, und als auch auf den anderen Stationen und der völlig getrennten Baracke sich dieselbe Erscheinung zeigte und ausschließlich die „Nirvanolkinder“ befallen wurden, war kein Zweifel mehr. Im Laufe der über drei Monate sich erstreckenden Versuche gelang es uns, bei 12 klinischen und poliklinischen Kindern ein ähnliches Exanthem hervorzurufen, während es im ganzen 100 klinische und in Beobachtung gebliebene poliklinische Fälle waren, die Nirvanol bekamen, und 50 Fälle, bei denen mehr als dreimal das Mittel verabreicht wurde. Unter diesen 50 war neunmal mit Sicherheit Fieber festzustellen, die poliklinischen Kinder konnten daraufhin nicht genau untersucht werden. Klinisch war nur der 1. Exanthemfall fieberlos. Wichtig

ist diese Tatsache, daß drei Nirvanolstage vorangegangen waren. Denn nur einmal trat das Fieber gleich nach der 1. Medikation auf, und auch nur einmal das Exanthem. Bei allen anderen ging mindestens eine dreimalige Verabreichung voran, häufig sogar eine acht-, einmal sogar eine 14malige, (Kurve IV.) Zweimal trat das



Kurve IV.

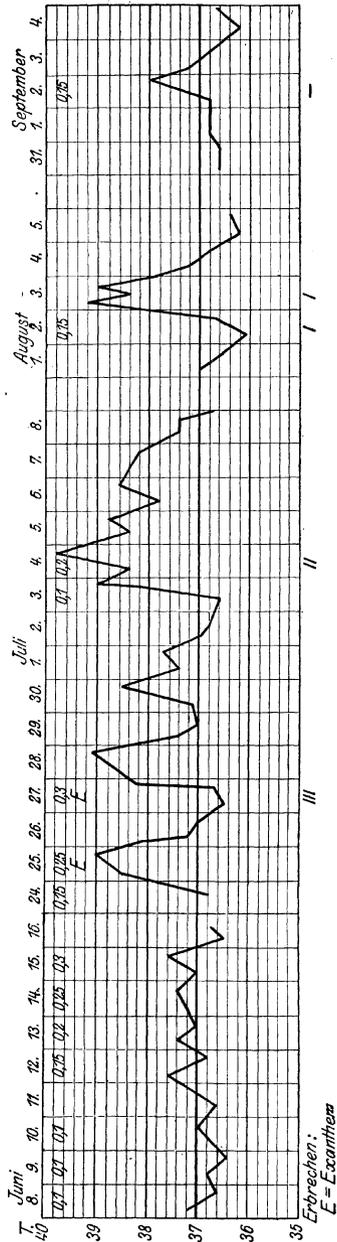
Fieber erst 4 und 5 Tage nach der letzten Medikation auf. Es scheint demnach das Fieber als eine Art Anaphylaxie aufzufassen zu sein. Von der Größe der Dosis ist die Reaktion unabhängig. Es genügt bei einem einmal sensibilisierten Kinde eine sehr kleine Dosis, verhältnismäßig viel kleiner als die anfangs gegebene (Kurve V). Diese Frage der Anaphylaxie bezieht sich jedoch nur auf das Fieber. Das Exanthem habe ich nach fortgesetztem Gebrauch nur bei einem sehr intoleranten Kinde sich wiederholen sehen (Kurve V). Bei einem Kind steigerte sich die Fieberreaktion mit jedem Mal. (Kurve VI.)

19. H. H. 1. Dosis völlig wirkungslos. Nach der 2. am folgenden Tage 37,9°, ohne Störung des Allgemeinbefindens. Nach der 3. Dosis am Tage der Darreichung selbst 37,8° mit einmaligem Erbrechen, nach der 4. auch an demselben Tage 38,5° mit zweimaligem Erbrechen, das sich auch am nächsten Morgen noch einmal wiederholte und das Allgemeinbefinden erheblich mehr störte, das Kind war weinerlich, lachte nicht wie sonst bei der Visite. Doch auch hier am Nachmittag wieder völlig normal.

In anderen Fällen nahm die Intensität der Wirkung allmählich ab (Kurve V).

Die Form des Exanthems ist „rubeolabis masernartig, kleinfleckig, etwas feiner als Masern, einzelner stehend als Scharlach“, nicht immer gleich lokalisiert, mit Bevorzugung von Gesicht, Rumpf, Streckseiten der Extremitäten, Mund frei. Zwei-

mal trug es nebenbei etwas urtikariellen Charakter.

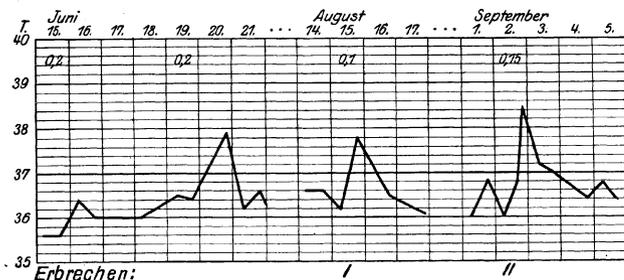


Kurve V.

In jüngster Zeit sind zum erstenmal 2 Fälle von Nirvanol-exanthem beschrieben, die aber seltsamerweise scharlachähnlich aussahen (7). Im Gegensatz zu dem heftig juckenden Adalin-exanthem scheint der Nirvanol-ausschlag reizlos zu sein. Die

Dauer des Exanthemfiebers war in der Regel etwas länger, 3—5 Tage, als die des Fiebers ohne Exanthem.

Als zweite häufig beobachtete Nebenwirkung, die auf Rechnung des Phenolmoleküls zu setzen ist und wieder Analogie zum Luminal bietet, ist die Wirkung auf motorische Zentren in Form von Schwindelgefühl und Taumeln. Mehrfach berichtete die Mutter, ihr Kind sei „wie betrunken“.



Kurve VI.

20. 2jähr. Mädchen. Pharynxhusten. Einmalige Darreichung von 0,25 N. Fester Schlaf. Nur dreimal Aufhusten ohne Aufwachen. Bricht 1. Flasche. Taumelig. Auch im Sitzen fällt es vom Arm herunter. Freies Sensorium.

21. H. L. 5 Jahre. Starker Keuchhusten. Unzählige Anfälle nachts. Mutter völlig erschöpft. Letzte Nacht, da nach 0,25 noch mehrere Anfälle erfolgt sind, wird 0,25 nachgegeben. Am nächsten Morgen von der Mutter zur Aufnahme gebracht mit einer „Nirvanolbeule“ auf der Stirn.

Auch die andere Nachwirkung starker Schlafmittel, wie Veronal und Luminal, die protrahierte Somnolenz, findet man beim Nirvanol. Bei größeren Kindern wurde diese Schläfrigkeit beim Aufwachen weniger beobachtet als bei jüngeren. Sie spielten meist gleich wieder und waren munter. Von einem 9jährigen Jungen mit Keuchhusten allerdings berichtete die Mutter, daß er den ganzen Tag schlief. Aber gerade beim Keuchhusten ist uns diese Nachwirkung gar nicht ganz unerwünscht. Bei den Kleinen zeigte sich zuweilen eine leichte Benommenheit, oder sie schliefen am folgenden Tage mehr als gewöhnlich und waren weinerlich, weniger zum Spielen und Lachen aufgelegt.

Nahrungsverweigerung oder Brechen habe ich nur 3mal erlebt.

Die Höhe der Dosis hat einen gewissen Einfluß auf die Intensität dieser beiden letzten Nachwirkungen des Nirvanols. Zu-

nahme mit der Gewöhnung war in einem Falle sehr deutlich.

22. A. U. 3 Jahre. Als Diphtheriebazillenträger langmonatiger Gast unserer Baracke. Bekam zwanzigmal Nirvanol, teils recht hohe Dosen, bis 0,45. Schief anfangs immer 1—3 Std., war hinterher völlig wach. Von der 12. Darreichung an etwa war er, trotz gleich großer oder kleiner Dosen, jedesmal hinterher duselig, fiel eines Tages zweimal im Garten aus dem Liegestuhl. Die Schlafzeit war auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —1 Std. herabgesetzt, oder es trat überhaupt kein Schlaf ein.

Auch die Art des Einschlafens änderte sich mit der Gewöhnung: trat es anfangs mehr plötzlich ein, so wurde es jetzt ein dem natürlichen Schlafen entsprechendes langsames Müdewerden.

Diese Gewöhnung ans Schlafmittel zeigt ferner folgender Fall:

23. F. G. 1 Jahr. Sehr nervöses Kind; schläft nur, wenn er gefahren wird, ein. Wacht oft

auf und beruhigt sich nur, wenn sich jemand mit ihm beschäftigt. Liegt stundenlang nachts wach. Nach 0,3 N. schläft er anfangs bis 5 Uhr durch. Nach 3 Wochen langer Medikation keinerlei Wirkung mehr.

Dieser Nachteil der Gewöhnung fällt in der Kinderpraxis nicht so stark ins Gewicht wie bei Erwachsenen, weil es sich seltener um chronische als um akute Unruhe handelt.

Nach der therapeutischen Erprobung dieser Wirkungen und Nebenwirkungen des Nirvanols möchten wir folgende Dosierung vorschlagen:

1. Bei sehr leichter Unruhe kleinster Säuglinge: $\frac{1}{4}$ kl. Tablette = 0,075.
2. Bei leichter Unruhe älterer Säuglinge (über 3 Mt.): $\frac{1}{2}$ kl. Tablette = 0,15.
3. Bei schwerer Unruhe von Säuglingen bis 1 Jahr $\frac{1}{2}$ gr. Tabl. — 1 kl. Tablette = 0,25—0,3, ev. mehr, refracta dosi.
4. Bei älteren Kindern
 - a) bei akuter Unruhe: 1 kl. Tabl. — 1 gr. Tabl. = 0,3—0,5,
 - b) bei chronischer Darreichung: $\frac{1}{2}$ kl. Tabl.—1 kl. Tabl. = 0,15—0,3.

Die Dosen können, besonders bei Darreichung refracta dosi, ohne Gefahr noch etwas gesteigert werden.

Überblicken wir nochmals die Wirkung des Nirvanols, so ist über seine Anwendbarkeit zu sagen:

Infolge Fehlens von schädlichen Einwirkungen auf lebenswichtige Zentren und wegen der großen therapeutischen Breite eignet sich das Präparat wohl für die Kinderpraxis. Selbst für Säuglinge ist es harmlos, sogar in einmaliger großer Dosis.

In seiner Wirkungsintensität steht es zwischen Bromural und Adalin einerseits und Chloral andererseits. Sein Verhältnis zur Wirkungsgröße des Luminals muß noch weiter erforscht werden. In leichten Fällen von Unruhe, besonders bei Säuglingen, ist wegen des Fehlens jeglicher Nebenwirkungen das Bromural vorzuziehen, bei chronischer Darreichung eventuell im Wechsel mit Nirvanol.

Bei schwerer Unruhe von Säuglingen, wo Bromural versagt, muß im Einzelfall entschieden werden, ob die kurzdauernde Störung des Allgemeinbefindens, die möglicherweise nach der 2.—3. Medikation auftritt, dem Kinde nicht schädlich ist, was in den meisten Fällen, selbst bei chronisch Ernährungsgestörten, nicht der Fall sein wird. Bis ins Bereich der Krämpfe reicht es, wenigstens bei der gewöhnlichen Dosierung, nicht aus. Bei älteren Kindern ist Nirvanol zu empfehlen am Tage bei seelischer Unruhe, Heimweh, Schmerz, nachts bei Aufregungs- und Angstzuständen, bei quälendem Husten und Keuchhusten, bei Diphtheriestenosen, zuweilen bei Enuresis, vor allem aber auch zum Zwecke der Enthanasie. Seine Wirkung auf die Chorea ist noch näher zu erforschen. Ganz besonders aber möchten wir auf seine Anwendung bei jeglicher Art der Unruhe bei herzkranken Kindern hinweisen wegen Fehlens jeglicher Nebenwirkungen auf das Gefäßsystem. Ein Vergleich mit dem ungefähr auf gleicher Stufe stehenden Urethan ergibt:

Dem Urethan steht das Nirvanol nach an unbedingter Sicherheit der Wirkung und Schnelligkeit des Eintritts. Daher ist

es für Stenosen und krampfartige Zustände weniger geeignet. Weiter hat Urethan den Vorteil, daß es jeglicher Nebenwirkungen entbehrt. Bevorzugt ist das Nirvanol vor dem Urethan durch sein geringes Volumen und seine absolute Geschmacklosigkeit. Ein weiterer Vorzug, den wir von dem Präparat erhofften, die Möglichkeit der subkutanen Applikation, ist leider nicht vorhanden. Da Nirvanol wie das analoge Luminalpräparat schwer heilende Hautnekrosen macht, ist vor dieser Anwendung dringend zu warnen.

Der Preis des Präparates deckt sich ungefähr mit dem der anderen Schlafmittel. Es kosten:

10 Tabletten à 0,5 = 2 M.

15 " à 0,3 = 2 M.

Bei Herstellung von Pulvern zur genaueren Dosierung von 0,1 oder 0,2 würde sich der Preis für das Pulver um 5 Pf., und für Gesamtdispensation um 35 Pf. erhöhen.

Nach dem Gesagten werden wir das Nirvanol mit in unseren Arzneischatz für die Kinderheilkunde aufnehmen, trotzdem es unsere Erwartungen nicht ganz erfüllt hat. Wir müssen weiter suchen nach einem stärkeren, sicherer wirksamen Schlafmittel, ohne toxische Nebenerscheinungen.

Literatur.

1. Bertling, Über die Verwendbarkeit des Urethans in der Kinderheilkunde. B.kl.W. 1912, Nr. 4.
2. Piotrowski, Über Hydantoine als Hypnotika. M.m.W. 1916, Nr. 43.
3. Luce und Feigl, Über Luminalexantheme, zugleich ein Beitrag zur Behandlung der Chorea infantum. Ther. Mh. 1918, Nr. 7.
4. Curschmann, Über die therapeutische und toxische Wirkung des Nirvanols. Ther. Mh. 1918, Nr. 2.
5. Gregor, Klinische und experimentelle Erfahrungen über Luminal und seine Nebenwirkungen. Ther. Mh. 1912, S. 415.
6. König, Kritische Bemerkungen über Luminal. B.kl.W. 1912, Nr. 40, S. 1884.
7. Fürbringer, Über Nebenwirkungen von Schlafmitteln. Ther. d. Gegenw. 1918, S. 185.

Lebenslauf.

Am 31. Dezember 1890 wurde ich, Frieda Roeder, zu Suhl in Thüringen geboren als Tochter des Apothekers Hermann Roeder und seiner Frau Therese, geb. Schneider. Ich besuchte zunächst die 10klassige Höhere Töchterschule in Göttingen, wohin meine Eltern verzogen waren. Nach 5jährigem Besuch der Realgymnasialstudienanstalt in Hannover erhielt ich daselbst mein Reifezeugnis. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin an den Universitäten Göttingen und München. In Göttingen bestand ich im Sommersemester 1915 mein Physikum und im Wintersemester 1917 mein Staatsexamen. Seit 1. Mai 1918 bin ich als Medizinalpraktikantin an der Kinderklinik in Göttingen.
