

SCHLAFMITTEL= THERAPIE

VON

DR. ALBRECHT RENNER

STÄDTISCHES KRANKENHAUS
ALTONA



1925

VERLAG VON JULIUS SPRINGER · BERLIN

ERWEITERTER SONDERABDRUCK AUS
ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE
23. BAND.

ISBN 978-3-642-98302-3 ISBN 978-3-642-99113-4 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-99113-4

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1925 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1925

Vorwort.

Man hört auf kaum einem Gebiete der Therapie so widersprechende Urteile, als wenn man einzelne Ärzte nach ihren Erfahrungen mit Schlafmitteln fragt. Der praktische Arzt hat nicht die Zeit, für dieses kleine Teilgebiet aus der in der Literatur niedergelegten Gesamterfahrung nach rein statistischen Methoden sich ein klareres Bild selbst zu schaffen. Ich gebe in folgendem eine solche Zusammenstellung, in der freilich eine Reihe von Unstimmigkeiten selbst bei Berücksichtigung des psychischen Faktors (suggestive Kraft des Arztes, Neuheit des Mittels) vorhanden sind. Diese Widersprüche zeigen, daß das so gewonnene Bild keine Unterlage für die Behandlung des Einzelfalles ist. Hierfür ist zunächst die Kenntnis der seelischen und körperlichen Vorgänge im Schlafe erforderlich, die einerseits zu den Nebenwirkungen der Schlafmittel in enger Beziehung stehen, andererseits eine Analyse der Schlafstörungen erlauben. Obwohl ich mir der Einwände bewußt bin, gebe ich aus praktischen Erwägungen heraus eine Einteilung nach den gleichen Gesichtspunkten. Eine Einteilung ist des Überblicks halber wünschenswert, und die hier gewählte Gruppierung faßt solche Mittel zusammen, die sich untereinander vertreten können. Sie gibt außerdem einen Anhaltspunkt für Art und Grad der Nebenwirkungen sowie die Schwere der Vergiftungen.

Eine weitere Vorbedingung erfolgreicher Therapie, deren Vernachlässigung zu mancherlei Widersprüchen geführt hat, ist die Beachtung des ursächlichen Grundleidens. Schlafstörung ist ein Symptom vieler Erkrankungen, manchmal das erste und das am meisten hervorstechende, weshalb viel zu oft eine primäre Schlafstörung diagnostiziert wird, eine Diagnose, die man grundsätzlich als Eingeständnis unseres unvollkommenen Wissens ansehen sollte. Die Aufzählung aller in Betracht kommenden Leiden verbietet sich von selbst; nur die wichtigsten und einige, die nicht genügend bekannt scheinen, werden angeführt. Die Forderung dieser kausalen Therapie ist nicht etwa auf dem Boden der Theorie gewachsen, sondern entspringt der praktischen Erfahrung, daß die Schlafmittel häufig erst wirksam sind, wenn das Grundleiden gleichzeitig bekämpft wird.

Für die äußerst wichtige Frage, welche Schlafmittel bei bestimmten Krankheiten vorzuziehen sind, und wie durch diese die Schlafmittelwirkung abgeändert wird, gibt es nur wenig Unterlagen. Die Entwicklung der organischen Chemie hat die Herstellung so vieler Mittel ermöglicht, daß die klinische Auswertung nicht damit Schritt halten konnte. Wie ein Maler, der sich zur Anwendung immer neuer Farben verleiten läßt, Wirkung, Wert und Bedeutung der einzelnen

nicht zu beherrschen vermag und in Gefahr kommt, zum Handwerker herabzusinken, ähnlich erging es den mit immer neuen Schlafmitteln bombardierten Ärzten. Die große Auswahl, die Möglichkeit, durch Ausnützung des suggestiven Faktors neuer Mittel zu helfen, führte zum Herumtasten; und es ist nur zu begreiflich, daß der Arzt die therapeutischen Grundsätze systematischer Prüfung hinter das Wohl des einzelnen Kranken zurücksetzte. Diese Prüfung ist nur möglich, wenn man sich auf einige Mittel beschränkt. Dies habe ich getan und gebe im Schlußkapitel das Ergebnis mehrjähriger klinischer Beobachtung.

Von den für die Schlafmittelwirkung wichtigen Faktoren ist der suggestive Einfluß hauptsächlich von der Persönlichkeit des Arztes abhängig; die drei anderen Faktoren: Art der Schlafstörung, Art des kranken Organismus, Art des Schlafmittels werden in gesonderten Kapiteln ausführlich besprochen; ihr Zusammenwirken im Einzelfalle ergibt sich aus den im letzten Abschnitt gegebenen Beispielen von selbst. Nur auf diesem Wege ist eine individualisierende Therapie möglich. Individualisieren aber ist der oberste Grundsatz jeder Kunst, und in der Medizin lohnt die darauf verwandte Mühe, denn sie ist nach altem Spruche als Handwerk elend und unbefriedigend, jedoch die edelste Kunst.

Altona, im April 1925.

Albrecht Renner.

Inhaltsverzeichnis.

| | Seite |
|---|-------|
| Einleitung | 1 |
| Schlaftheorien | 2 |
| Die allgemeinen und psychischen Begleiterscheinungen des Schlafes | 5 |
| Körperliche Begleiterscheinungen des Schlafes | 9 |
| Über Schlafmittel im allgemeinen | 19 |
| Nebenwirkungen der Schlafmittel im allgemeinen | 26 |
| Vermeidung der Nebenwirkungen | 28 |
| Wirkungsweise und Nebenwirkungen der einzelnen Schlafmittel | 31 |
| Die akute Schlafmittelvergiftung | 72 |
| Die Schlafmittelsucht | 84 |
| Behandlung der Schlafstörungen und Anwendung der Schlafmittel | 87 |
| Körperliche Ursachen der Schlaflosigkeit | 89 |
| Wahl der Schlafmittel bei verschiedenen Krankheiten und allgemeinen Zuständen | 96 |
| Nebenindikation der Schlafmittel | 103 |
| Literatur | 106 |
| Sachverzeichnis | 124 |

Einleitung.

1869 wurde das Chloralhydrat von Liebreich als erstes Schlafmittel der Alkoholgruppe der Praxis übergeben. Die 1871 erschienene 3. Auflage seiner Broschüre (269) zählt schon fast 300 Veröffentlichungen auf. Diese hohe Zahl kann nicht allein auf eine Modeströmung zurückgeführt werden, sondern ist ein Zeichen dafür, daß hier etwas wesentlich Neues geboten wurde. In dieser Broschüre finden sich schon zahlreiche Angaben über erfolgreiche Wirkung bei anderen Indikationen (Eklampsie, Epilepsie, Delirium tremens, Enuresis, Pollution, Singultus, Seekrankheit, Schweiß der Phthisiker, Cholelithiasis, Neuralgien u. a. m.). Alle diese Indikationen stellen Vorstöße auf Gebiete dar, auf denen das Chloralhydrat und die der gleichen pharmakologischen Gruppe angehörenden Mittel seither mehr oder weniger Alleinherrscher geblieben sind; nur aus einigen dieser in so schnellem Siegeszuge gewonnenen Positionen sind diese Schlafmittel wieder verdrängt worden, z. B. durch die Antineuralgika. Neue Indikationsgebiete haben sie in diesem Zeitraum kaum gewonnen (Augenzittern der Bergleute (Ohm [181]), Dauernarkose von Geisteskranken (Wolff [710], Epifanio [435], Kläsi [589])). Danach sollte man annehmen, daß es sich um Mittel mit genau erforschter Wirkung und feststehender Indikation handle. Bei sekundärer Schlaflosigkeit sind die vorzüglichen symptomatischen Erfolge unbestritten, haben sogar vielfach die kausale Therapie verdrängt. Die Anwendung bei primärer Schlaflosigkeit ist jedoch strittig (Ablehnung durch manche Psychotherapeuten). Zwei Punkte sind hier zu beachten: daß die primäre Schlafstörung ein Sammelbegriff ist, der mannigfache Formen — sicher auch noch unerkannte sekundärer Natur — umfaßt, und daß der für die Diagnose oft benutzte Schluß ex juvantibus nicht ohne weiteres berechtigt ist. Wenn bei der Schlaflosigkeit im Hochgebirge (Schrumppf [126]) die Digitaliswirkung die Schlafmittelwirkung übertrifft, so ist der Schluß auf eine Herzschwäche als Ursache statthaft. Schwieriger ist die Entscheidung bei Medikamenten mit nicht so klar bestimmtem Angriffspunkte, wie den Antispasmodicis (Diuretin usw.) und den Antineuralgicis, die sich in manchen Fällen wirksamer zeigen. Der ausgezeichnete symptomatische Erfolg psychischer Maßnahmen und der Schlafmittel verbietet jeden Schluß in dieser Richtung; und der von manchen Anhängern beider Behandlungsweisen erhobene Anspruch einer kausalen Therapie ist keinesfalls allgemeingültig.

Die praktisch wichtige Abgrenzung von Nebenwirkungen und Vergiftungen wird nicht nach der Schwere der Erscheinungen vorgenommen, weil sich auf diese Weise eine scharfe Grenze nicht ziehen läßt. Eine schärfere Abgrenzung

erhält man, wenn man die Dosis zugrunde legt: Erscheinungen, die sich bei therapeutischen Dosen zeigen, werden als Nebenwirkungen, diejenigen, die bei höheren Dosen auftreten, als Vergiftungen bezeichnet. Hierbei werden zwar, entsprechend der großen individuellen Toleranzunterschiede schwere Erscheinungen gelegentlich unter die Nebenwirkungen, leichte unter die Vergiftungen fallen können. Dieser Nachteil wird aber dadurch aufgewogen, daß bei dieser Fassung des Begriffs Nebenwirkungen, die auch praktischen Bedürfnissen am meisten entspricht, unsere Kenntnis der Kontraindikationsstellung gefördert wird. Zwei Umstände verwischen zwar auch diese Grenze. Erstens ist die therapeutische Dosis keine feststehende Größe; für die meisten Mittel ist keine Maximaldosis festgesetzt. Da in reinen Fällen nicht zu selten die gebräuchlichen Dosen überschritten werden, ist für die Praxis die Anführung der Erscheinungen unter Nebenwirkungen auch bei etwas höheren Dosen gerechtfertigt. Zweitens ist für eine Reihe von Mitteln nur ein Gebrauch von bestimmter Dauer empfehlenswert. Die Folgen längeren Gebrauches ergeben sich jedoch zwanglos aus den bekannten Nebenwirkungen, so daß auch sie mit diesen zusammen besprochen werden.

Schlaftheorien.

Da der Schlaf einen kaum entwirrbaren Komplex somatischer und psychischer Erscheinungen darstellt, ist er der kausal-experimentellen Forschung äußerst schwer zugänglich, und die aufgestellten Theorien berücksichtigen, je nach dem Standpunkte ihrer Väter, meist einseitig nur eine Seite des Problems¹⁾. Die von Physiologen aufgestellten Theorien nehmen einen festen Kausalzusammenhang zwischen Ermüdung und Schlaf mit Hilfe hypothetischer Ermüdungsstoffe an. Bekannte Tatsachen, wie der Gewohnheitsschlaf der Rentner und die Bezwingung der Müdigkeit, lassen sich dann nur mit Hilfs-hypothesen, die die ursprünglichen mehr oder weniger illusorisch machen, erklären. Zudem sind sie auch vom rein physiologischen Standpunkte aus anfechtbar. Gegenüber der Verwornschen (141) Lehre (Assimilation im Schlaf, Dissimilation bei Tage) hebt Bethe (10) hervor, daß sehr wichtige Unterlagen fehlen (Steigerung des Stoffwechsels bei geistiger Arbeit nicht nachgewiesen), und daß sie eine Unterscheidung zwischen Schlaf und Ruhe, deren Gaswechsel der gleiche ist, nicht gestattet. Kohlensäure und Milchsäure (Peyer) als Ermüdungsstoffe haben ebensowenig wie die Kenotoxine Weichardts der Nachprüfung standgehalten. Umgekehrt heben die Neurologen und Psychologen den psychischen Faktor hervor. Die Bedeutung der Psyche geht vielleicht am besten hervor aus der Tatsache, daß eine ganze Reihe der Einschlafhilfsmittel (nasses Tuch auf den Kopf, Wassertrinken, Lesen usw.) von denselben Individuen morgens angewandt werden, um die letzte Schlafträchtigkeit zu vertreiben. Diese „psychischen“ Theorien haben ihren schroffsten Ausdruck bei Janet gefunden, der die Schlaflosigkeit als eine „aboulie du sommeil“ bezeichnet. Es ist kein Zweifel, daß man „schlafen wollen“ kann; und da die meisten Schlafstörungen psychogener Natur sind, so wird diese Theorie durch die Praxis scheinbar bestätigt; aber sie gilt nicht für den normalen Schlaf und scheidet schon daran, daß es

¹⁾ Zusammenstellung der älteren Theorien bei Jastrowitz (75) und Bradbury (14a), der neueren bei Gaupp (37).

eine schlaferzwingende Müdigkeit gibt. Es ist das Verdienst Jacobjs (71—73), darauf hingewiesen zu haben, daß Veränderungen am Gefäßsystem bei der Ermüdung und im Schlaf eine hervorragende Rolle spielen, und daß das Gefäßsystem sowohl psychischen als auch somatischen Einflüssen unterliegt; er setzt die Leistungsfähigkeit zu einer schnellen, Ermüdung und Schlaf zu einer langsamen Zirkulation in Beziehung, wobei die Geschwindigkeit von der Gefäßweite abhängig gedacht wird. Die Gefäßweite ist einerseits von Stoffwechselprodukten (im Sinne der Dilatation), andererseits von der Psyche (im Sinne der Konstriktion) abhängig; auf diese Weise ist es möglich, den jeweiligen Zustand auf das Gegenspiel zweier — freilich nicht meßbarer — Größen zurückzuführen und die Klippen, an denen die anderen Theorien scheitern, zu vermeiden. Jacobj bleibt jedoch von der Einseitigkeit fern, in den Gefäßveränderungen die alleinige Ursache der Ermüdung und des Schlafes zu sehen, sondern nimmt außerdem eine Erregbarkeitsverminderung des Zentralnervensystems an. Er hebt hervor, wie gut sich in seine Vorstellung der Einfluß gewisser Pharmaka (Schlafmittel einerseits, Koffein andererseits) einfügt; doch scheint aus den Selbstbeobachtungen Gellhorns hervorzugehen, daß manches psychisch bedingt ist, was man von Jacobjs Standpunkt aus als Kreislaufwirkung ansehen würde. Gellhorn (41) fand nämlich, daß die Pulsverlangsamung nach Ermüdung durch Koffein nicht beeinflußt wurde, während das Müdigkeitsgefühl wich. Auch bei hydrotherapeutischen Maßnahmen, bei denen die Kreislaufdeutung naheläge, stehen die psychischen Wirkungen im Vordergrund. Busch und Plaut (18) konnten nach zweistündigem heißen Bade nur eine geringe, nach 10 Minuten abklingende Blutdrucksenkung feststellen. Bei ausgesprochenem Müdigkeitsgefühl ließ sich weder am Ergographen noch in der psychischen Leistung eine Ermüdung nachweisen; also geringe Kreislaufänderung, keine objektive Ermüdung, sondern nur das subjektive Gefühl von Müdigkeit. Die Tatsache, daß die gleiche hydrotherapeutische Maßnahme bei dem einen Individuum Erregung, bei dem anderen Schlaf zur Folge hat, und daß diese entgegengesetzten Wirkungen innerhalb weniger Tage beim gleichen Individuum auftreten können, läßt sich nicht auf verschiedene Kreislaufwirkung zurückführen. Die Konstanz der Kreislaufwirkung trotz Gewöhnung geht aus einem Versuche In der Stroths (69) hervor; er fand bei einem an heiße Bäder gewöhnten Japaner und einem nicht gewöhnten Europäer den objektiven (Blutdruckmessung) thermischen Indifferenzpunkt gleich, wogegen der subjektive 10^0 auseinanderlag. Ist somit eine weitgehende Unabhängigkeit der Müdigkeit von Kreislauferscheinungen nachgewiesen, so bleibt der Kern der Jacobjschen Vorstellung doch unberührt. Da Jacobj im Gegensatz zu seinen Vorgängern nicht auf theoretischer Konstruktion fußt, sondern Tatsachen beschreibt, sie experimentell ergründet und zusammenfassend deutet, so können nur Einzelheiten der Deutung erschüttert werden, die Gesamtvorstellung bleibt dadurch unangetastet. Die Betrachtung der Kreislaufverhältnisse bei Ermüdung und Schlaf hat sich außerdem bei der Klärung der Nebenwirkungen und Vergiftungen durch Schlafmittel als so fruchtbar erwiesen, daß die Vorstellung Jacobjs zur Zeit die beste Grundlage für die hier zur Erörterung stehenden Probleme bildet. Da auch sie zwischen Ruhe und Schlaf keine scharfe Grenze zu ziehen vermag, ist sie keine Schlaftheorie im Sinne strenger Forderung. Dieser Anspruch ist jedoch vom Autor auch nie erhoben worden.

Die Erforschungen der Phosphorsäureverhältnisse in Ruhe, Arbeit und Ermüdung durch Embden (28) und seine Schüler hat eine Fülle neuer Kenntnisse gebracht. Embden und v. Noorden (109) glauben, daß jede Zelltätigkeit mit Phosphorsäureaustritt verbunden ist. Versuche, durch Phosphorsäurezufuhr die Leistungsfähigkeit zu heben, haben zum Teil zu Erfolg geführt, zum Teil nicht (Embden, Gräfe, Schmitz). Nach v. Noorden (109) steht die Wirkung der des Koffeins nach. Wieweit wir auf diesem Gebiete noch von einem Einblick entfernt sind, geht vielleicht am besten hervor aus einer Darstellung Rießers (117), der fast auf der gleichen Seite die Phosphorsäure einen Ermüdungsstoff nennt und ihre Anwendung bei Ermüdung empfiehlt. Nach Embden ist die Muskelkontraktion mit einem Phosphorsäureaustritt verknüpft, der in der Ermüdung anhält und in der Erschöpfung sein absolutes Maximum erreicht, so daß kein weiterer Austritt und also auch keine Muskelkontraktion mehr möglich ist. Sollten diese Untersuchungen an anderen Objekten das gleiche Ergebnis haben, so würde damit ein wesentlicher Faktor der Ermüdung gefunden sein, dem eine grundsätzlich höhere Bedeutung für Ermüdungs- und Schlaftheorien zukäme als den bisher besprochenen Tatsachen.

Bei den Schwierigkeiten, die sich allen erwähnten Theorien entgegenstellen, ist es erklärlich, daß die einen im Schlaf ein nicht weiterer Forschung bedürftiges Phänomen sehen (Lewandowski), andere unter Verzicht auf eine kausale Verknüpfung diesen Schwierigkeiten zu entgehen suchen. Die von ihnen aufgestellten Theorien sind die sogenannten „biologischen“. Es erscheint gleichgültig, ob man mit Claparède (21) den Schlaf einen Reflex nennt oder mit Trömmner Reaktion; Trömmner (139) versteht darunter eine Kette von Reflexen, von denen nur das erste Glied eintreten muß, die späteren ausbleiben können, wie z. B. bei der Kältereaktion die sekundäre Hyperämie bei kachektischen Individuen vermißt wird. Da er die Glieder dieser Kette nicht aufzuweisen vermag, ist für unsere Kenntnisse nicht viel gewonnen. Diese rein beschreibenden Theorien haben jedoch den Vorteil, daß sie alle Erscheinungen des Schlafes anführen und nicht wie die auf kausale Ergründung gerichteten Theorien die Erscheinungen, die dem ordnenden Denken Schwierigkeiten machen, unerwähnt lassen. In der Tat ist das in den heutigen Lehr- und Handbüchern gegebene Bild des Schlafes stets lückenhaft; es fehlen in ihm die von den Biologen besonders hervorgehobenen und „aktive Vorgänge“ genannten Erscheinungen, und dies, obwohl sie größtenteils altbekannt sind und sich in den Lehrbüchern jener schönen Zeit schon finden, in der es möglich war, gleichzeitig Physiologe, Biologe und Psychologe zu sein (Johannes v. Müller, Eble). Es handelt sich dabei einerseits um somatische Erscheinungen: Kontraktionszustand mancher Muskeln im Schlafe, der Sphinkteren, der Nackenmuskeln bei den mit freischwebendem Kopfe schlafenden Japanerinnen, der Beinmuskeln bei stehend schlafenden Vögeln, andererseits um psychische Erscheinungen: die Kopfuhr, d. h. das zeitliche Orientierungsvermögen mancher Menschen im Schlafe, und das Erwachen, das nicht von der Stärke des Weckreizes, sondern vom psychischen Interesse abhängt (junge Mütter, durch Gewitter unerweckbar, erwachen bei leisem Weinen des Kindes). Die Untersuchungen von Trömmner über die Latenzzeit im Schlafe und von Brodmann (15), der in hirnvolumetrischen Versuchen auf Sinnesreize hin Veränderungen gleicher

Intensität im Schlafen und Wachen fand, verbieten die landläufige Auffassung vom Schläfe als einer schlechthin negativen Phase, sondern verlangen eine genauere Analyse der somatischen und psychischen Erscheinungen.

Aus der Betrachtung der Schlaftheorien ergibt sich also, daß sie nicht imstande sind, den Faden durch das Labyrinth der vielen Schlafmittel abzugeben, und daß einstweilen im Sinne Claparède und Trömmers nur die Aufzählung der Einzelerscheinungen die Grundlage für die Beurteilung der Schlafmittelwirkung abgeben kann.

Die allgemeinen und psychischen Begleiterscheinungen des Schlafes.

Die während der Arbeit sich einstellende Abnahme der Leistungsfähigkeit wird als Ermüdung bezeichnet. Muscio (106a) hebt hervor, daß die Ermüdung kein objektiv faßbarer Komplex ist, daß ihre Begleiterscheinungen sowohl aus anderen Ursachen als geleisteter Arbeit auftreten, als auch bei wirklicher Ermüdung fehlen können. Da es also keinen Ermüdungstest gibt, läßt er den Ausdruck Ermüdung fallen und ersetzt ihn durch die oben gegebene Definition. Will man aus praktischen Gründen das kurze Wort beibehalten, so kann man die beiden abweichenden Zustände als Pseudoermüdung bzw. als larvierte Ermüdung bezeichnen. Leichtere Grade der Ermüdung lassen sich durch Ruhepausen und Nahrungsaufnahme (diese reflektorisch wirkend?) beseitigen; in welchem Umfange diese leichten Grade schon die Gesamtleistung herabsetzen, lehren die systematischen Untersuchungen Taylors, der durch geeignete Abmessung der Einzelleistungen und empirisch verteilte Pausen die Gesamtleistung bei schwerer körperlicher Arbeit auf das Vierfache steigern konnte. Von einer entsprechenden Methodik für geistige Arbeit sind wir heute leider noch weit entfernt. Wir sind in den hygienischen Ratschlägen für geistige Arbeit trotz Heumann (59) und Lindley (97) nicht über die Vorschriften von Celsus hinausgekommen. Höhere Grade der Ermüdung können nur durch Schlaf behoben werden. In diesen Fällen ermüden auch bei körperlicher Arbeit die geistigen Funktionen, besonders die Aufmerksamkeit (Zunahme der Unfälle in den letzten Arbeitsstunden). Andere psychische Erscheinungen sind die Auffassungserschwerung und nach vorübergehend gesteigertem Willensantrieb eine Abnahme desselben. Umgekehrt nimmt auch bei geistiger Ermüdung die körperliche Leistungsfähigkeit stark ab, z. B. fand Maggiora (93) die Leistung der Mittelfingerbeuger nach vierstündigem Examinieren auf $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ vermindert. Dieser höhere Grad der Ermüdung wird als Müdigkeit bewußt. Das Verhältnis von Müdigkeit und Ermüdung ist jedoch keine feste Größe; die Extreme liegen bei Depressiven und Manikern; der Neurastheniker schwankt zwischen großer Ermüdbarkeit und durch Anregbarkeit bedingter Übermüdung. Individuen, die zur rechten Zeit müde werden und ein — wenn auch kurzes — Schläpfchen machen, sind als die gesündesten anzusprechen, während solche, die diesen feinen Regulationsmechanismus nicht besitzen, in den Erregungszustand der Übermüdung geraten; dieser ist psychisch durch Bewegungsdrang und Hervortreten von Klangassoziationen charakterisiert (Aschaffenburg [4]). Er findet sich hauptsächlich bei geistigen Arbeitern, die durch ihr Interesse über ihre Leistungsfähigkeit hinaus angeregt sind; dagegen wird

im allgemeinen bestritten, daß nach körperlicher Überanstrengung Übermüdung einträte. Da eine Umfrage der Zeißwerke bei ihren Kassenärzten über die Wirkung der durchgehenden Arbeitszeit eine Zunahme der Schlafstörungen ergab, muß diese Behauptung als zweifelhaft angesehen werden ¹⁾. Die scharfe Trennung körperlicher und geistiger Arbeit tritt zwar in den Stoffwechselversuchen hervor, ist aber im praktischen Leben nicht recht haltbar, da stets bei der einen auch die der anderen zugehörenden Funktionen geschwächt werden.

Beim normalen Einschlafen findet eine Gedankendissoziation statt; die Persönlichkeit verliert allmählich den richtungsgebenden Einfluß auf die Gedanken, deren Gefühlsbetonung gegen den Wachzustand abnimmt, ein Vorgang, der sich in den letzten Stadien der Ermüdung häufig schon vorbereitet. Bei den Einschlafstörungen bleibt die Gefühlsbetonung sehr stark, das Individuum spielt nicht mehr die aktive Rolle wie im Wachzustand, nicht die objektiv betrachtende wie beim normalen Einschlafen, sondern eine passive; es wird von seinen Gedanken und Gefühlen hin- und hergeworfen. Die Einschlafstörungen sind die häufigsten Schlafstörungen unserer Zeit; sie sind auf das Mißverhältnis zwischen Leistungsfähigkeit und geforderter Leistung zurückzuführen, ein Mißverhältnis, das so groß ist, daß v. Noorden (110) zu seiner Behebung als „relativ harmloses Schmieröl“ den Kaffee empfiehlt, den Hufeland vor 100 Jahren noch als „Denkhilfe“ verpönte. Man könnte nun versucht sein, die Schlafmittel, soweit sie Einschlafmittel sind, aus dem gleichen Gedankengange heraus weitherzig zu verwenden, um so von anderer Seite, nämlich durch Besserung des Schlafes die Leistungsfähigkeit zu heben. Obwohl in einzelnen Fällen Schlafmittel jahrelang, auch von Ärzten, ohne Schaden genommen wurden, sogar Chloralhydrat (Goldscheider [46]), so sind doch Schlafmittel viel zu differente Mittel, als daß sich dieser Standpunkt vertreten ließe. Außerdem entsteht bei längerem Gebrauch häufig eine krankhafte Reizbarkeit, die die Schlaflosigkeit nach vorübergehender Besserung verschlimmert. Mit Alkohol kann man in Fällen akuter Übermüdung einen Erfolg in verschiedener Richtung erzielen, nämlich der Steigerung der Leistung wie des Schlafes (Widmer [148]). Der Reizhunger, als den Schmidt (125a) die Übermüdung charakterisiert, macht sowohl zu guter Arbeit wie zu gutem Schlafe unfähig. Der Alkohol schafft ein Gefühl des Behagens und der Befriedigung, das in beiden Richtungen fördernd wirkt. Überwiegen bei Einschlafstörungen auch psychische Ursachen (Sorgen, Überanstrengung usw.), so gilt es doch auf körperliche Störungen, die oft nur geringgradig sind, zu fahnden (besonders Magen-Darmkanal, Aziditätsverhältnisse, Meteorismus usw.); denn diese geben sehr oft den Boden für unangenehme Sensationen und indirekt schlafstörende Gefühle und Gedanken ab. Keinenfalls sollte man versäumen, auf Lebensweise (Vergnügungsstrapazen) und Stimmung des Patienten einzuwirken, da gerade für das Einschlafen der psychische Faktor von größter Bedeutung ist; es sei nur an die antike Vorstellung erinnert, nach der es zum Wesen des großen Mannes gehörte, daß er angesichts schwieriger Situationen im Vollgefühl seiner Kraft die zum Einschlafen nötige Ruhe besitzt, und dem halte man das heute weitverbreitete Insuffizienzgefühl gegenüber.

¹⁾ Die Angaben, die sich auf Fabrikarbeiterverhältnisse beziehen, sind der in Stuttgart erscheinenden Werkzeugzeitung „Der Boschzünder“ entnommen.

Das Ziel, das dem Arzte bei Beeinflussung der Stimmungslage vorschweben muß, hat Hufeland in die Worte gefaßt: „Die Menschen müssen wieder lernen mit den Kleidern die Sorgen abzulegen und sich auf die Glückseligkeit zu freuen, am nächsten Morgen neu geboren zu werden.“

Man kann sich wohl kaum der Ansicht verschließen, daß sich der Einfluß der Psyche auch noch weiter in den Schlaf hinein erstreckt; denn es gibt zweifellos einerseits Menschen, die ebenso, wie sie ihre Tagesarbeit schnell und fest zugreifend erledigen, auch ihren Schlaf angreifen. Dazu gehören die ausgesprochenen Tatmenschen, die mit kurzem Schlafe auskommen, wie Friedrich der Große, Napoleon, während wir bei den der Betrachtung ergebenden bedeutenden Männern Langschläfer finden, z. B. Schopenhauer. Andererseits gibt es aber Menschen, die weder mit der Arbeit noch mit ihrem Schlafe fertig werden können. Die Möglichkeit eines Circulus vitiosus zwischen Schlaflosigkeit und geringer Leistungsfähigkeit soll hiermit keineswegs bestritten werden. Die Fälle, in denen ein solcher vorliegt, sind in erster Linie zur Schlafmittelbehandlung geeignet; jedoch ist dieser Circulus vitiosus bei den zahlreichen Fällen, die erst auf psychische Behandlung ansprechen, von untergeordneter Bedeutung. Nur psychischer Behandlung zugänglich sind die seltenen Hypnalgien und das Auftreten von bedrohlichen Atemstörungen im Schlafe (Oppenheim [111]). Dieser Erfolg psychischer Behandlung spricht für einen sich in den Schlaf erstreckenden Einfluß der Psyche.

Daß die Bedeutung des Schlafes in der Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit liegt, wird sowohl von Laien als auch in den wissenschaftlichen Betrachtungen allgemein angenommen; von welchen Faktoren diese Wiederherstellung abhängt, ist aber noch durchaus ungeklärt. Die Dauer des Schlafes allein ist nicht maßgebend für seinen Erholungswert; dieses beweist außer den angeführten Beispielen von Kurzschläfern die bekannte Erfahrung des „Sichdummschlafens“. Einen besseren Maßstab glaubte man gefunden zu haben. als Kohlschütter durch die Größe des Weckreizes die Schlaftiefe der Messung zugänglich machte. Michelson (104) hat mit dieser Methode einen normalen Schlaftyp abgrenzen können, bei dem die Tiefe nach einer Stunde ihr Maximum erreicht, von diesem in der nächsten Stunde fast ebenso schnell wieder abfällt und für die Restzeit sehr gering bleibt. Abweichungen von diesem Schlaftyp zeigen sich entweder in der Intensität oder im zeitlichen Verlauf. In der Extremform verläuft die Kurve flach und besitzt kein deutliches Maximum mehr, sondern weist nur die auch in der Normalkurve schon vorhandenen Zacken in etwas ausgesprochenere Weise auf. Bei Übergangsformen zwischen beiden Typen finden sich entweder zwei Maxima — dieser Typ erinnert an die von Czerny (22) festgestellte Schlafform der Säuglinge mit dreistündigen Perioden — oder nur eine zeitliche Verschiebung des Maximums in spätere Stunden. Dieser letzte Typ entspricht dem abends frischen und morgens unlustigen Arbeiter; weiterhin gibt es noch eine mit zu großer Schlaftiefe einhergehende Schlafstörung, z. B. bei manchen Formen von Enuresis nocturna. Nach Überanstrengung findet sich sowohl zu große als zu geringe Schlaftiefe.

Ist es schon auffallend, wie kurz die Zeit erheblicher Schlaftiefe dauert, bedenkt man weiter, daß unterschwellige Weckreize die Schlaftiefe vergrößern, aber in der Regel, wenn keine Gewöhnung (Mühlenklappern) vorliegt, den Schlaf nicht verbessern, so ist es wenig wahrscheinlich, daß die Schlaftiefe den

Erholungswert bestimmt. Es erscheint beachtenswert, daß im Säuglingsschlaf von einer Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit wohl nicht gesprochen werden kann, daß der erste Teil der Schlaftiefenkurve des Erwachsenen der Säuglingsperiode analog ist, und daß schließlich nach Weygandts (147) Untersuchungen die Wiederkehr der geistigen Leistungsfähigkeit erst nach mehrstündigem Schlafe erreicht wird. Dies alles legt den Gedanken nahe, daß die Schlaftiefe allein nicht von ausschlaggebender Bedeutung für die Wiederkehr der Leistungsfähigkeit ist; des weiteren spricht hierfür, daß der Neurasthenikertyp mit spätem Schlaftiefenmaximum morgens wenig leistungsfähig ist. Man könnte vielleicht annehmen, daß in der Periode der größten Schlaftiefe analoge Vorgänge sich abspielen wie im Säuglingsschlaf und dem durch große Tiefe ausgezeichneten Genesungsschlaf nach schweren akuten Erkrankungen, nämlich mit Energieverbrauch verbundener Aufbau, eine Anschauung, die in Berührung steht mit der Rosenbachschen Vorstellung, daß auch im Schlafe durch Umformung der aufgenommenen Energie Arbeit geleistet wird. Die zweite, viel länger dauernde Periode würde dann als Ruhe- und Erholungsperiode aufzufassen sein. Zu einer ähnlichen Auffassung von doppelter Funktion des Schlafes gelangt Goldscheider (46) bei der Analyse des kurzen Tagesschlafes und des Nachtschlafes. Ob man sich dieser Auffassung anschließt oder nicht, die praktische Folgerung bleibt unberührt, daß es sich bei künstlicher Schlaferzeugung nicht darum handelt, einen möglichst tiefen Schlaf zu setzen, sondern daß im allgemeinen nur eine zu Anfang des Schlafes liegende kurze Periode großer Schlaftiefe erwünscht ist.

Bei normalem Erwachen stellen Bewußtsein, Empfindung und Bewegungsmöglichkeit sich etwa gleichzeitig ein; mit einer bestimmten optimalen Geschwindigkeit erreichen sie ihren Tageszustand. Demgegenüber ist beim pathologischen Erwachen entweder die Geschwindigkeit zu groß — abruptes Erwachen, aus dem Schlafe schrecken — oder zu gering. Außerdem können die Einzelqualitäten mit verschiedener Geschwindigkeit erwachen: protrahiertes, psychomotorisches Erwachen, bei dem Bewußtsein und Reizempfänglichkeit vorhanden sind, die Bewegungsmöglichkeit aber fehlt, oder die Schlaftrunkenheit, die in Handlungsfähigkeit ohne klares Bewußtsein besteht (Gudden). Der Neurastheniker pflegt schlaftrunken zu erwachen; die klare zielbewußte Einstellung auf die Umgebung fehlt; der zwischen ihm und der Welt liegende Schleier lüftet sich erst langsam im Laufe des Vormittags, während beim Normalen dies in der zweiten Schlafperiode geschieht. Doch kann sich diese Schlaftrunkenheit auch beim Normalen zeigen, wenn er längere Zeit sich mit zu kurzer Schlafdauer begnügt hat; während dieser Zeit war er auch nach kurzem Schlafe fähig, frisch an die Arbeit zu gehen, sucht er aber den versäumten Schlaf nachzuholen, so erwacht er an den ersten Tagen unfrisch, bis plötzlich eines Tages normales Erwachen erfolgt. Diese Tatsache ist für die Schlafmittelverabreichung insofern wichtig, als die häufig beobachtete Schlaftrunkenheit nach Schlafmittelgebrauch nicht in allen Fällen den Schlafmitteln zur Last gelegt werden kann, auch nicht immer als unerwünschte Nebenwirkung angesehen werden darf, sondern als freilich ungeklärte, aber doch offenbar notwendige Bedingung zur Wiedererlangung körperlicher und geistiger Frische. Vielleicht beruht diese Schlaftrunkenheit auf einer experimentell nicht nachgewiesenen, aber klinisch für den Erholungsschlaf nach schweren akuten Krankheiten sicher stehenden

besonders großen Schlaftiefe. Frühzeitigem und abruptem Erwachen kann durch Schlafmittel abgeholfen werden; es sei aber erwähnt, daß als körperliche Ursachen frühen Erwachens Trockenheit des Mundes (Schlafen mit offenem Munde) und Blähungen eine Rolle spielen; beides erfordert kausale Therapie, die auch bei der hartnäckigen Form dieser Schlafstörung im Greisenalter Erfolg haben kann, während die Schlafmittel hier meist versagen, Alkohol sogar verschlimmernd wirkt (Nauyn). Bei protrahiertem und dissoziiertem Erwachen besteht immer die Gefahr einer Verschlimmerung durch Schlafmittel. Gerade nach dem Schlafmittelschlaf fehlt häufig dem Erwachenden das wohltuende Gefühl, nach gliederlösendem Schlaf wieder Herr seiner Muskeln zu sein.

Für die Pathologie und Therapie der Schlafstörungen ergibt sich, daß mit Ausnahme der Einschlafstörungen die meisten Formen der medikamentösen Beeinflussung große Schwierigkeiten bereiten, da zwischen einem Zuviel und Zuwenig nur ein schmaler Grat zu richtiger Schlaftiefe und Dauer und zu frischem Erwachen führt. Das richtige Maß ist oft nicht auf den ersten Schlag zu treffen. Da es sich aber in den meisten Fällen, die zur Schlafmittelanwendung geeignet sind, darum handelt, auf jeden Fall Schlaf zu erzeugen, ist gerade der Arzt, der strenge Indikation bei der Anwendung stellt, berechtigt, eine zweifellos wirksame, d. h. lieber eine zu große Dosis zu verordnen. Der häufig gegebene Rat, durch langsames Einschleichen die wirksame Dosis erst festzustellen, entspringt der leider begründeten Befürchtung, daß im allgemeinen viel zu viel Schlafmittel verordnet werden, und verfolgt den Zweck, die hierdurch bedingten Schädigungen auf ein Minimum herabzusetzen. Die meisten Schlafmittel in abends wirksamen Dosen führen tags nicht zum Schläfe; mit einiger Willensanspannung vermag man sich wach zu halten. Der Unterschied ist am stärksten bei jenen Mitteln, die eine dem Einschlafen analoge Stimmung erzeugen und bei Tage nach alter Nomenklatur nur sedativ, nicht hypnotisch wirken. Daß diese Mittel in manchen Fällen mehrmals täglich verabreicht werden, ist ein Hinweis darauf, daß nicht nur Schlafwirkung bezweckt wird, daß vielmehr analog der Alkoholwirkung bei Erschöpften (Widmer [148]) die Hebung der Leistungsfähigkeit direkt zustande kommt. In dieser Beziehung besteht eine Ähnlichkeit mit der kausalen Therapie bei sekundärer Schlaflosigkeit.

Körperliche Begleiterscheinungen des Schlafes.

Nach Wundt (152) sind die körperlichen Begleiterscheinungen des Schlafes so wenig konstant, daß er von ihrer Analyse absieht. Hier muß auf sie eingegangen werden, um für den Vergleich des natürlichen und des Schlafmittelschlafes einen Boden zu finden.

Da die hier zu besprechenden Erscheinungen auf physiologischem Gebiete liegen, so läge es am nächsten, die an den Nerven- und Muskelpräparaten durch vielfältige Untersuchungen erhobenen Befunde über Ermüdung und Erholung als Grundlage für scharfe Definition der gleichen Erscheinungen am Gesamtorganismus zu nehmen. Doch ist die Definition der Ermüdung als Abnahme der Erregbarkeit nicht mehr im alten Sinne haltbar, seit wir durch Wedenski Zustände kennen, bei denen der durch frequente Reize ermüdete und auf sie

nicht mehr ansprechende Muskel auf Reize mit geringerer Frequenz sich noch kontrahiert, und Hofmann (62) ähnliche Verhältnisse in bezug auf die Intensität des Reizes feststellte (Neurokamnie). Ebenso sind die Vorstellungen über Erholung des Muskels nach den Arbeiten von Hill, Weizsäcker, Meyerhof grundverschieden von denen, die wir uns von der Erholung des Gesamtorganismus machen: beim Muskel Steigerung der Oxydationen und erhebliche Wärmebildung, beim Gesamtschlaf Abnahme des Stoffwechsels. Es besteht also nicht die Möglichkeit, in das Verständnis des Schlafproblems durch Analogieschlüsse zu gut fundierten Tatsachen einzudringen, sondern man muß sich auf eine Beschreibung der Einzelercheinungen beschränken.

Die empfindlichste Reaktion auf Ermüdung ist die von Weber (143—146) gefundene Blutverschiebung. Das Volumen der Glieder, das bei körperlicher Arbeit zunimmt, zeigt — ehe Müdigkeit eintritt — bei der Ermüdung eine Abnahme; entsprechend verhält sich das Gehirn bei geistiger Arbeit. Diese Veränderungen des Lumens großer Gefäßgebiete scheinen ohne Einfluß auf den Blutdruck zu sein; es entspricht bei körperlicher Arbeit der anfänglichen Dilatation keine Blutdrucksenkung; vielmehr zeigt sich häufig im Beginne der Arbeit eine Blutdrucksteigerung. Andererseits tritt die Konstriktion auch bei Individuen auf, die mit unverändertem Blutdruck arbeiten. Der Blutdruck wird bei ungewohnter Arbeit, daher auch bei den meisten Versuchsanordnungen experimenteller Arbeiten erhöht gefunden (Hasebroek [53]), bei gewohnter Arbeit bleibt er unverändert; die Weberschen Verschiebungsreaktionen treten in beiden Fällen auf. Die beobachtete Blutdrucksteigerung wird meist auf psychische Faktoren zurückgeführt (Moritz [105]); Klemperer (80) sah gewaltige Blutdrucksteigerungen bis zu 200 mm Quecksilber, wenn er in Hypnose die Vorstellung schwerer Arbeit erzeugte. Die bessere Versorgung der arbeitenden Muskeln bewirkt das Herz zunächst durch Steigerung des Minutenvolumens, dann des Schlagvolumens (v. Bergmann und Plesch [9]); dementsprechend steigt zunächst die Pulsfrequenz, kehrt bei gewohnter Arbeitsleistung aber bald zur Norm zurück. Unter Arbeitsbedingungen, die den normalen nahekamen, fand Gellhorn (41) bei geistiger und körperlicher Arbeit eine Pulsverlangsamung im Stadium der Ermüdung, gleichzeitig auch eine geringe Senkung der Körpertemperatur.

Bei hochgradiger Ermüdung (anstrengenden Märschen) geht die Pulsverlangsamung in eine Beschleunigung über; der Puls kann klein und dikrot werden; die Systolendauer ist verlängert; die Atemfrequenz steigt, die Vitalkapazität nimmt ab, der Sauerstoffverbrauch ist höher als für die gleiche Leistung im unermüdeten Zustande infolge Mitinnervation anderer Muskeln; der Muskeltonus nimmt ab (Zuntz [154]). Der Blutdruck sinkt, die Herzgröße nimmt ab (Moritz und Dietlen [23]).

Bei geistiger Arbeit findet im Beginn eine Pulsverlangsamung, später eine Beschleunigung statt (Gellhorn und Lewin [39, 40]).

Die normale Müdigkeit bietet große Ähnlichkeit mit einem von Hertz beschriebenen Krankheitsbild, der Bradycardia hypotonica: Abnahme des Muskeltonus, des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Temperatur.

Von Begleiterscheinungen des Einschlafens ist als wichtigste die Zunahme des Hirnvolumens zu erwähnen (Brodmann [15]), das im Verlaufe des Schlafes auf das Wachvolumen wieder absinken kann. Nach Trömmner (139) soll der

Puls bei Beginn des Schlafes relativ schnell sein. Klewitz (81) konnte in größeren Versuchsreihen diese Gesetzmäßigkeit nicht finden.

Bis zu diesem Punkte treten Veränderungen der Leistungsfähigkeit einerseits und Veränderungen des Kreislaufes andererseits so stark in den Vordergrund, daß der Gedanke naheliegt, in diesen die somatische Ursache der Arbeits- und Ermüdungserscheinungen zu sehen, wie dies durch Jacobj in bestechenden Ausführungen geschehen ist. Saure Stoffwechselprodukte führen nach seiner Anschauung zuerst zu einer lokalen, dann allgemeinen und zentral bedingten Gefäßerweiterung; durch diese wird die Zirkulation verlangsamt und die Leistungsfähigkeit herabgesetzt; denn die schnelle Strömung, wie sie in enger Gefäßbahn vor sich geht, ermöglicht gute Sauerstoffversorgung und saugt nach Art einer Wasserstrahlpumpe die sauren Stoffwechselprodukte ab, gibt also gute Leistungsbedingungen, während bei weiter Gefäßbahn die Arbeitsmöglichkeit aus gleichen Gründen leidet; dagegen begünstigt die langsame Zirkulation das Übertreten schwer diffusibler Aufbaustoffe aus dem Blut ins Gewebe, also assimilatorische Prozesse; die zur Bekämpfung der Müdigkeit und Hebung der Leistungsfähigkeit üblichen Mittel, Koffein und Kokain, sind dementsprechend vasokonstringierende Mittel (73). Neuere Untersuchungen haben diese Vorstellungen etwas erschüttert. Weber fand mit der plethysmographischen Methode und Krogh (88) bei mikroskopischer Gefäßbetrachtung eine ganz erstaunliche Gefäßerweiterung bei der Arbeitsleistung, dagegen ist eine Abnahme des Blutgehalts gerade für die Ermüdung nach Weber charakteristisch. Der Einfluß saurer Stoffwechselprodukte auf das Gefäßlumen ist durch neuere Arbeiten, Heymann (60), Atzler und Lehmann (3), komplizierter und nicht so eindeutig, wie es früher schien. Lokale Veränderungen in den Muskelgefäßen gehen nach Weber nicht den zentralbedingten Gefäßveränderungen voran; vielmehr kommt Weber (145) zu dem Schlusse, daß die den motorischen Rindenzentren beigeordneten vasomotorischen Zentren der betreffenden Muskelgruppen zuerst ermüden, und erklärt so, da die Blutverschiebung nicht nur in den arbeitenden Muskeln, sondern gleichzeitig in allen stattfindet, die leistungsfördernde Wirkung, die bei Ermüdung gewisser Muskelgruppen durch Bewegung anderer Muskelgruppen erzielt wird. Daß die Ermüdung des Großhirns eine große Rolle spielt, geht ebenfalls aus den Versuchen von Mosso und Maggiora (zit. 93) hervor. Sie ließen willkürliche Muskelkontraktionen in für die Leistung günstigen Pausen vornehmen; schalteten sie zwischen diese willkürlichen Kontraktionen elektrische Zuckungen ein, so wurde die günstige Wirkung der Pause nicht aufgehoben. Die gleichen Autoren haben experimentell nachgewiesen, daß die körperliche Leistung erheblich herabgesetzt wird durch vorangegangene geistige Arbeit; die geistige Arbeit geht aber nach Weber mit wesentlich anderer Blutverschiebung einher als die körperliche. Daß die Bekämpfung der Ermüdung nicht über das Gefäßgebiet zu gehen braucht, lehrt der alte Versuch Ruges, der eine Leistungsverbesserung durch Massage auch am isolierten Muskel fand, und neue Untersuchungen Meyerhofs (103), der am zerschnittenen Muskel feststellte, daß Koffein die für die Leistung wesentlichen Prozesse der Milchsäurebildung und Atmung steigert. Gellhorn (41) stellte fest, daß Koffein nur das Müdigkeitsgefühl aufhebt, ohne daß eine Rückbildung der Pulszahl zur Norm eintritt. In ausführlichen klinischen Beobachtungen und unter sorgfältigen Kaffeeanalysen zeigte Maier (99), daß der

koffeinfreie Kaffee, obwohl ihm die Kreislaufwirkung fehlt, die Leistungsfähigkeit hebt, Ergebnisse, die sich mit den Versuchen Geisers (38) decken. Auch die auf großer Erfahrung an erschöpften Soldaten und Hochtouristen beruhenden Angaben Widmers (148—149), daß durch nicht zu kleine Dosen Alkohol für viele Stunden wieder die Leistungsfähigkeit gehoben wird, lassen sich kaum durch eine Wirkung auf den Kreislauf erklären; Kampfer, Koffein, Kola versagten in diesen Zuständen. Die Deutung Widmers, daß eine für die Leistung günstige Stimmung durch Alkohol geschaffen wird, ist zwar keine Erklärung im naturwissenschaftlichen Sinn, wirkt aber in seiner psychoanalytischen Darstellung überzeugend. Es spielen sich also sowohl im Gehirn als im Muskel bei der Ermüdung und Restitution Vorgänge ab, die vom Gefäßzustand unabhängig zu sein scheinen. Für den Muskel nimmt auch Jacobj (73) eine Veränderung seines kolloidalen Zustandes durch die sauren Stoffwechselprodukte an, und auch er bestreitet nicht das Vorhandensein zerebraler Vorgänge bei der Ermüdung (71). Die alte Vorstellung, wie sie von O. Rosenbach (120) und Ferguson (30) vertreten wird, daß die Gewebe nach ihrem Bedürfnis die Blutversorgung regulieren, in den Zirkulationsveränderungen also nur sekundäre Erscheinungen zu sehen sind, steht auf einem ganz anderen Boden und entzieht sich experimenteller Nachprüfung. Während ehrliche Experimentalforscher eine einheitliche Erklärung noch nicht zu geben vermögen, sondern Kreislauf-, Großhirn- und Muskelveränderungen ein in gegenseitiger Abhängigkeit ungeklärtes Vorstellungsbild abgeben, haben diese Anschauungen erfahrener Ärzte trotz des mystisch-teleologischen Einschlags den Vorzug der Geschlossenheit und Einheitlichkeit.

Von den Veränderungen im Schläfe sind die sinnfälligsten: die verminderte Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize, die gleichmäßigere und meist lautere Atmung und die Abnahme des Muskeltonus. Die Reaktionsfähigkeit eines Schlafenden ist jedoch nicht völlig aufgehoben; die Reaktionszeit entspricht auf Kitzel und Kältereize etwa der eines zerstreuten Individuums; die auf Reize erfolgenden Abwehrbewegungen sind stets vorhanden, ihr Fehlen kann als Zeichen eines simulierten Schlafes angesehen werden (Trömner [139]). Sie erfolgen mit dem bequemer liegenden Glied; es handelt sich demnach nicht um einfache Reflexe, wie sie auch im Schläfe des großhirnlosen Hundes beobachtet sind. Wenn auch im einzelnen die Schlaferscheinungen am großhirnlosen Hund nicht völlig übereinstimmen (Goltz, Rothmann), geht jedenfalls doch so viel aus diesen Versuchen hervor, daß der Schlaf nicht eine einfache Ausschaltung des Großhirns ist. Die Herabsetzung des Muskeltonus im gliederlösenden Schlaf betrifft nicht alle Muskeln gleichmäßig. Einige Muskeln wie die Sphinkteren zeigen einen erhöhten Tonus, ebenso der *M. orbicularis palpebrarum*, bei manchen Individuen auch der *Masseter*, bei den Japanerinnen auch die langen Rückenmuskeln. Dies sind die sarkoplasmareichen Muskeln. Daß die Atmung im Schläfe auch beim Manne kostal wird, hängt vielleicht mit Tonusveränderungen im Zwerchfell, das zu der gleichen Muskelgruppe gehört, zusammen. In einem freilich ungeklärten Zusammenhange hiermit steht die erhöhte Tätigkeit der glatten Muskulatur. Daß Krisen, Asthmaanfalle und Koliken hauptsächlich in die Nacht fallen, ist eine bekannte Tatsache. Klinisch kennen wir die Kombination von Muskelhypotonie und Krisen bei der *Tabes*; Tandler (zit. 6a) stellte in seinen konstitutionellen Untersuchungen fest, daß

zwischen dem Tonus der quergestreiften und der Erregbarkeit der glatten Muskulatur — freilich mit Ausnahmen — ein Gegensatz besteht. Die Reflexe können im Schlaf vermindert sein, sind aber nicht aufgehoben. Die Veränderung der Atmung beruht zum Teil darauf, daß keine wechselnden Anforderungen gestellt werden, zum Teil auf einer verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums (Winternitz [151 b]).

Außer diesen Erscheinungen, an denen von Laien der Schlaf erkannt wird, gibt es noch weitere, die erst bei genauerer wissenschaftlicher Untersuchung zutage treten. Einige, wie die Einschränkung des Stoffwechsels auf etwa $\frac{2}{3}$ des Tageswertes, die Temperatursenkung, die Verlangsamung des Pulses und die geringeren Frequenzschwankungen sind jedoch nicht Eigentümlichkeiten des Schlafes, sondern finden sich bei absoluter Ruhe in gleicher Weise (Johannsen, Klewitz [82]), ebenso nach Hill (zit. 14a) die Blutdrucksenkung.

Veränderungen am Zirkulationssystem sind dem bloßen Auge nur bei Kindern erkennbar, bei denen sich eine Rötung der Haut zeigt. Nach Weber (146) erweitert sich das Splanchnikusgebiet schon beim Hinlegen, die übrigen Gefäßgebiete erst im Schlaf, in dem somit eine Erweiterung der gesamten Strombahn stattfindet, also eine Bestätigung der Jacobjschen Vorstellung. Hiermit ist eine Blutdrucksenkung verbunden; normalerweise ist der Blutdruck abends geringer als morgens; das Einschlafen kann jedoch auch bei hohem Blutdruck eintreten; im Schlafe findet dann eine Senkung statt (Bruce [16]). Am Herzen ist entsprechend der Frequenzabnahme die Zeit der Einzelrevolution verlängert; die Verlängerung betrifft besonders die Systole (Klewitz [83]).

Die Sekretion aller Drüsen mit Ausnahme der Schweißdrüsen, die im Schlafe häufig stärker sezernieren, nimmt ab; zum Teil hängt dies wohl mit den Kreislaufveränderungen zusammen (Nykturie bei Herzkranken); doch sind auch Veränderungen im autonomen Nervensystem während des Schlafes anzunehmen.

Die erwähnten Erscheinungen sind jedoch nicht notwendig im Schlafe vorhanden. So kann sich eine Umänderung der Temperaturkurve beim Übergang vom Nachtschlaf zum Tagschlaf erst allmählich ausbilden (Toulouse und Piéron); bei Herzkranken wird nicht nur Nykturie, sondern auch frequenter Puls im Schlafe beobachtet; erhöhte Pulsfrequenz im Schlafe tritt auch auf, wenn in den Abendstunden subjektiv nicht ermüdende Arbeit geleistet wurde (Klewitz [82]). Es ist nicht nachgewiesen, daß durch diese Anomalien der Schlaf beeinträchtigt wird; aber die instinktive Abneigung der meisten Menschen, unmittelbar nach der Arbeit das Bett aufzusuchen, läßt an diese Möglichkeit denken.

Nach unseren heutigen Kenntnissen ist als bedeutungsvollste körperliche Erscheinung des Schlafes in Übereinstimmung mit der Jacobjschen Vorstellung eine Zirkulationsverlangsamung anzusehen. Über die Blutgeschwindigkeit im Schlafe liegen keine Untersuchungen vor; daß sie im arbeitenden Muskel höher ist als im ruhenden, wies schon Chauveau nach; daß plethysmographische Untersuchungen uns über sie keinen Aufschluß geben können, ist ohne weiteres klar. Daß die Geschwindigkeit auch bei abnehmendem Blutdruck zunehmen kann, wurde für die Gehirnzirkulation unter Chloroformwirkung am Hunde von Gärtner und Wagner (36) gezeigt. Dagegen, daß Veränderungen im Blutgehalt des Gehirns den Schlaf hervorriefen, wie früher angenommen, hat Hill (zit. 14a) eine Reihe von Gründen erbracht; neuerdings hat Trömner

darauf hingewiesen, daß Einschlafen und Weckreiz mit der gleichen Volumänderung einhergehen. Auf eine Verlangsamung im Schlafe deutet der ophthalmoskopische Befund Jacksons (zit. 14a), der eine Umlagerung in die Venen feststellte. Es ist das Verdienst Jacobys, die Veränderungen am Gesamtkreislauf als wesentlich erkannt zu haben. Erscheinungen, die Jacoby (70—72) bei der Veronalvergiftung beobachtete, wurden von ihm auf einen Transsudationsstrom ins Gewebe zurückgeführt, den er auch für den Schlaf annimmt. Auf eine Wasserverschiebung deutet die Webersche Feststellung hin, daß die gesamte Gefäßbahn sich erweitert im Einschlafen. Der schlaffe Muskeltonus und das welke Aussehen eines Ermüdeten sprechen im gleichen Sinne. Auf den Transsudationsstrom wäre dann das frische Aussehen beim Erwachen zurückzuführen.

Als Ursache des Wechsels von Schlaf- und Wachzustand wurde früher der Einfluß kosmischer Erscheinungen — Tag und Nacht — angesehen. Die Zunahme der Nachtarbeit hat uns jedoch gezeigt, daß Wachen und Schlafen davon weitgehend unabhängig sind; nicht nur die tägliche Temperaturkurve kann sich verschieben, sondern auch die Nachtschweiß der Phthisiker können entgegen der Auffassung Bauers (6a), der sie auf die Nacht zurückführt, im Tagschlaf auftreten. Der Schlaf der Naturvölker richtet sich durchaus nicht nach Tag und Nacht. Viel enger ist der Zusammenhang zwischen Arbeit und Schlaf; wenn auch dieser nicht als zwangsmäßig angesehen werden kann (Säuglings- und Gewohnheitsschlaf), so bereiten sich doch eine Reihe der im Schlaf beobachteten Erscheinungen während der Arbeit und Ermüdung vor. Da wir uns über die Ursachen nicht im klaren sind, so hat man durch Hinweis auf bekannte ähnliche Erscheinungen unsere Kenntnis und Auffassung zu klären versucht. Als neuester Versuch ist die von Bauer (6a) hervorgehobene Verwandtschaft zwischen Schlaf und einem gesteigerten Vagustonus zu erwähnen. Die Ähnlichkeit ist in die Augen springend; sie ist zwar geringer geworden, seit die Arbeiten von Frank (33) und seinen Mitarbeitern die de Boersche Auffassung vom sympathisch bedingten Muskeltonus erschüttert und für den Menschen die Abhängigkeit vom Vagus wahrscheinlich gemacht haben (Schäffer [123], siehe dagegen v. Kries [87]); doch abgesehen davon, daß eine scharfe Trennung vom Vagus- und Sympathikustonus klinisch kaum mehr haltbar ist (Pophal [113]), und daß die experimentellen Untersuchungen von Kolm und Pick (85) die gegenseitige Abhängigkeit beider Systeme dargetan haben, so ist schon grundsätzlich solchen Analogieschlüssen gegenüber die größte Skepsis am Platze. Hufeland betrachtete in ähnlicher Weise den Schlaf als die Lösung eines täglich auftretenden Fiebers, eine Ansicht, für die sich sogar pharmakologische Stützpunkte finden lassen; denn das früher als Antipyretikum gebrauchte Veratrin ruft am Muskel gleiche Erscheinungen hervor, wie sie die Ermüdung bietet, setzt die Pulsfrequenz herab, verlängert die Systole und senkt die Temperatur. Solche pharmakologischen Grundlagen kann die Auffassung des Schlafes als eines vagotonischen Komplexes nicht einmal aufweisen. Gellhorn (41) beobachtete zwar in einem Versuch nach Einnahme von Atropin das Ausbleiben der sonst nach Ermüdung eintretenden Pulsverlangsamung; aber Klewitz fand im Schlafe trotz Atropin die auch sonst beobachtete Pulsverlangsamung.

Da die Abgrenzung des Schlafes gegen andere verwandte Zustände äußerst

schwierig ist, ist je nach der Anschauungsweise verschiedener Forscher eine Identität mit solchen verwandten Erscheinungsbildern behauptet und durch therapeutische Erfolge gestützt worden; die wichtigsten sind der hypnotische und der narkotische Zustand. Trömmner (139) und Schultz (127) behaupten, daß die Unterschiede zwischen Schlaf und Hypnose nur sekundärer Natur sind. Sie legen das Hauptgewicht auf die Ähnlichkeit der psychischen Erscheinungen und betrachten die körperlichen Veränderungen als abhängig von der Psyche. Es kann nach den von ärztlichen Hypnotikern gemachten Erfahrungen gar kein Zweifel bestehen, daß die Psyche das somatische Geschehen in erstaunlicher Weise beeinflußt (suggerierte Brandblase, Schultz, Zahnextraktion ohne Blutung, Kohnstamm, Ausbleiben der Rizinuswirkung, Krafft - Ebing [zit. 127]). Aber dies erlaubt noch nicht den Einfluß anderer Faktoren zu bestreiten. Die körperlichen Zustände in der Hypnose können denen des Schlafes gleichen, aber sie sind viel wechselnder, und schon allein das Verhalten der Pupille, deren Kontraktionszustand nicht von der Tiefe der Hypnose, sondern vom begleitenden Affekt abhängig ist (Schultz [127]), weist darauf hin, daß erhebliche Unterschiede bestehen. Die Auffassung Kohnstamms (84) dürfte die treffende Abgrenzung beider Zustände geben. Nach ihm ist die Hypnose nicht als Abart des Schlafes anzusehen, aber beim Einschlafen spielen hypnotische Erscheinungen eine große Rolle.

Die Forscher, die den Schlaf als leichten Grad der Narkose ansehen, stützen sich darauf, daß diejenigen Substanzen, die in großen Dosen Narkose hervorrufen, in kleinen Dosen Schlaf erzeugen. Das Argument, daß eine rationelle Schlaftherapie erst mit der Einführung der Narkotika als Schlafmittel begonnen hat, wodurch die früheren Hypnagoga aus Giftlattich und Hopfen vollständig in Vergessenheit geraten sind, spricht zunächst für diese Anschauung; doch haben auch die Anhänger psychischer Theorien Erfolge für sich. Die Narkotika sind nach Wintersteins Definition solche Substanzen, die allgemein eine Reaktionsverminderung lebender Substanzen bewirken; sie wirken auf alles lebende Protoplasma, können also Erscheinungen hervorrufen, die sich mit dem auch für den normalen Schlaf angenommenen Zellschlaf (Straub [133]) decken. Ihre Brauchbarkeit beruht auf der Reihenfolge ihrer Angriffspunkte am Zentralnervensystem: zuerst Großhirnrinde, dann Rückenmark, zuletzt verlängertes Mark mit seinen lebenswichtigen Zentren. Doch ist diese Ähnlichkeit, gerade vom Standpunkt der Experimentalforscher, durchaus nicht als Beweis anzusehen, sondern hat mehr oder weniger nur die Gültigkeit eines Analogieschlusses, solange die im natürlichen Geschehen wirkende „narkotische Substanz“ nicht gefunden ist. Der Beweis, daß größere Mengen des Ermüdungsstoffes eine Vollnarkose bewirken, dürfte schwer zu erbringen sein. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die durch verschiedene Narkotika bedingten Zustände durchaus nicht gleich sind. Urethan und Äther reizen das Atemzentrum, das durch Chloroform und Veronal gelähmt wird (Straub [132]). Die Kreislaufverhältnisse bieten nicht nur quantitativ erhebliche Unterschiede; Chloralose steigert den Blutdruck, der von allen übrigen gesenkt wird (Riche [318]). Auch die Beeinflussung des Muskeltonus ist qualitativ verschieden. Dormiol bewirkt beim Kaninchen eine Erschlaffung, die durch Strychnin nicht aufgehoben wird; beim verwandten Amylenhydrat bewirkt Strychnininjektion einen Flexionstonus (Bikeles und Zbyszewski [11]).

Am Menschen weichen Wirkung und Nebenwirkungen der verschiedenen Schlafmittel voneinander ab. Die Suche nach einem „physiologischen Schlafmittel“ beweist auch, daß die Aussage, Schlaf gleich leichter Narkose, trotz ihrer großen praktischen Bedeutung unsere theoretischen Kenntnisse nicht zu fördern imstande ist.

Auch ein auf andere Weise zustande kommender narkotischer Zustand ist lange Zeit zum Schlaf in Beziehung gesetzt worden: die Hirnanämie. Nach kurzer Kompression beider Karotiden können chirurgische Eingriffe vorgenommen werden (üblich in Java [131]), geringere Grade führen zu Schläfrigkeit und Schlafsucht, nur in Ausnahmefällen zu Erregung, während durch Karotidenabklemmung sogar Krämpfe bei alten Leuten erzeugt werden können (Nauyn [107]). In allen diesen Punkten besteht Analogie zur Schlafmittelwirkung. Aber die Anschauung vom Schlaf als einer Hirnanämie ist durch Mossos (zit. 141) Untersuchungen für den Menschen widerlegt worden, und Oppenheim weist darauf hin, daß Hirnhyperämie die gleichen Erscheinungen machen kann. Auch diese ist als Ursache der Narkose angesprochen worden (Klebs [76, 77]). Diese erledigten Hypothesen sind erwähnenswert, weil sie zeigen, daß sehr verschiedene Ursachen zu einem für unsere klinische Untersuchung ähnlichen Zustande führen können, und daß sehr wohl der Schlafmittelschlaf nur solch ein ähnlicher Zustand sein kann. So leicht widerlegbar wie die Hirnanämievorstellung ist diese Auffassung nicht. Ihr wichtigster Punkt, daß alle Zellen narkotisiert werden entsprechend dem — freilich auch nur angenommenen — allgemeinen Zellschlaf im natürlichen Schlaf, ist nicht bewiesen; wir wissen nicht, ob die übliche Schlafmitteldosis dazu ausreicht.

Es liegen nur wenig Untersuchungen vor, in denen der künstliche Schlaf mit dem natürlichen verglichen wird. Winternitz (151c) fand gleichen Sauerstoffverbrauch; in beiden ist das Atemzentrum weniger erregbar. Pulsfrequenz und zeitliche Dauer der Herzphasen sind im künstlichen Schlaf nicht wesentlich verändert, nur sind die Frequenzschwankungen noch etwas geringer als im natürlichen (Klewitz [81, 82]). Temperatursenkungen um mehr als 1°, wie sie Muthmann (419) nach Isopral beobachtet hat, gehen über die im gewöhnlichen Schlafe stattfindenden Senkungen hinaus. Wenn sich bei Trömner die Angabe findet, daß sich bei Brodmanns plethysmographischen Untersuchungen am Gehirn Unterschiede gefunden haben, so ist zu bemerken, daß Brodmann (15) durch Morphium den Schlaf herbeigeführt hat. Nach den im Original nicht zugänglichen Untersuchungen von Capelli und Bruglia (19) würde das Chloralhydrat eine vorübergehende Volumzunahme, das Paraldehyd aber eine dem natürlichen Schlaf entgegengesetzte Volumveränderung hervorrufen, nämlich eine geringe Verminderung. Am Hunde fanden Roy und Sherrington (zit. 33a) im Chloralschlaf eine Volumabnahme des Gehirns wie im natürlichen Hundeschlaf. In Urethannarkose waren die Froschmuskelgefäße stark kontrahiert (Krogh [88]).

Obwohl ein sicherer Unterschied zwischen natürlichem Schlaf und künstlichem nicht bewiesen ist, sind wohl die Mehrzahl der Kliniker, darunter Goldscheider (46), Kräpelin (86), Lewandowski und auch Pharmakologen wie Jacobj (72) der Ansicht, daß es sich um verschiedene Prozesse handelt. Es wird gemeinhin angenommen, daß der natürliche Schlaf mit Assimilation

einhergeht. Obwohl dies nicht bewiesen ist, weisen eine Reihe klinischer Tatsachen darauf hin, in diesen Assimilationsvorgängen den wesentlichen Unterschied zwischen Schlaf und verwandten Zuständen eingeschränkten Bewußtseins zu sehen, Zuständen, deren Abgrenzung praktisch so leicht, wissenschaftlich aber noch ungeklärt ist (leichtere Grade des Komas, Vita minima der Kachektischen). Wie die Schlafmittel auf assimilatorische Prozesse wirken, ist unbekannt. Trotzdem behaupten die Gegner der Schlafmittelbehandlung, die meist Anhänger psychischer Schlaftheorien sind, daß die Narkotika die Assimilation lähmen, und sehen den einzigen Nutzen der Schlafmittel in gleichzeitiger Einschränkung dissimilatorischer Prozesse. Es ist möglich, daß im Schlafmittelschlaf die Assimilation eingeschränkt ist, aber bewiesen ist dies nicht. Zwar fand Meyerhof (103), daß die Atmung — also ein assimilatorischer Vorgang — des Muskels durch Alkohol verringert wird, aber er untersuchte nur bei einer einzigen Konzentration. Schlüsse aus der Vollnarkose, deren grundsätzliche Verschiedenheit vom Schläfe niemand bestreitet, auf den Schlafmittelschlaf zu ziehen, ist deswegen unstatthaft, weil die Abhängigkeit der Wirkung von der Höhe der Dosis nicht berücksichtigt ist. Diese Abhängigkeit ist am Gesamtorganismus noch viel größer als im Experiment mit einzelnen Organen, da die verschiedene Empfindlichkeit der Organe und ihre gegenseitige Wechselwirkung mannigfache Zustände hervorrufen kann, die nicht summarisch als Erregungs- oder Lähmungszustand gedeutet werden können. Hierher gehörige Beispiele sind die durch Alkohol gesteigerte Milchsäurebildung im Muskel bei Einschränkung der Atmung (Meyerhof [103]) und der auf Reizung der Schilddrüse beruhende vermehrte Eiweißzerfall bei Chloralhydratanwendung. Diese Beispiele zeigen außerdem, daß die zweite Behauptung „der Lähmung dissimilatorischer Vorgänge“ in dieser Allgemeinheit ungültig ist. Weiter ist der Schluß von Experimenten an Tieren ohne Schlafstörung auf schlafgestörte Menschen nicht ohne weiteres zulässig, gewiß nicht für denjenigen, der den Schlaf als psychisches Problem betrachtet. Die Vertreter dieser Anschauung zeigen auch praktisch eine Inkonsequenz in ihrer Schlafmittelgegnerschaft; denn gerade sie sollten die durch Schlafmittel zu erreichende psychische Beruhigung besonders hoch einschätzen. Ihre Ansicht ist also unbewiesen, verstößt gegen biologische Gesetze und ist im Gedankenaufbau nicht einheitlich, während für diejenigen, die den Schlaf als leichte Narkose ansehen, nur der erste dieser Einwände gilt; denn sie benutzen den Schluß von größeren auf kleinere Dosen nur zur Deutung feststehender Tatsachen; bei der Annahme einer Assimilationsschädigung fehlt aber die entsprechende klinische Tatsache.

Die Assimilation nimmt einen hervorragenden Platz ein in der aus allgemeinen biologischen Überlegungen abgeleiteten Schlaftheorie O. Rosenbachs (120). Er behauptet, daß die Assimilation im Schläfe mit Energieverbrauch einhergehe. Am Muskel ist seither diese zur „Ladung des Akkumulators“ notwendige Energie nachgewiesen worden. Am Gesamtorganismus ist Energieumsatz für Schlaf und Ruhe jedoch gleich (Johannsen und Tigerstedt). Bei der Schwierigkeit, die Muskeln willkürlich zur völligen Erschlaffung zu bringen, ist es jedoch denkbar, daß im Ruhewerte noch eine gewisse Energiemenge zur Aufrechterhaltung des Muskeltonus enthalten ist, und daß ein entsprechender Anteil des Schlafwertes zur Gewinnung potentieller Energie verwandt wird. Durch gleichzeitige Bestimmung des Energieumsatzes und der

Stoffwechselprodukte, die bei der Tonusarbeit auftreten, ließe sich vielleicht diese Frage entscheiden. Aus den schwierigen Gedankengängen Rosenbachs sei noch ein zweiter Punkt hervorgehoben, dem praktische Bedeutung zukommt. Er zieht das Morphinum den narkotischen Schlafmitteln vor, weil er ihm eine stimulierende Wirkung auf die aufbauenden Vorgänge zuschreibt. Diese Morphinwirkung ist nicht nachgewiesen, deckt sich aber mit den Anschauungen englischer Ärzte, die, der bei uns verbreiteten Neuerungssucht nicht verfallen, mehr Gelegenheit haben, eingehende Erfahrungen über die Mittel ihres kleineren Arzneischatzes zu sammeln. Zur Bekämpfung der Schlafstörungen sind sogar reine Stimulantien benutzt worden: Strychnin (Jastrowitz [75]), Kampfer (Eickholt [27]) und Koffein. Ihre Anwendung scheint in England häufiger als bei uns (Mac Alister [98]); neuerdings wurden auch von Maier (99) solche Fälle von Schlafstörung, die auf Koffein ansprachen, beschrieben. Eine Erklärung, die sich auf die Kreislaufwirkung des Koffeins gründet, ist nicht ohne weiteres möglich, da diese am Menschen erhebliche Unterschiede aufweist. Die meisten Autoren fanden eine Pulsbeschleunigung, v. Noorden (110) bei Vagotonikern eine Pulsverlangsamung, Lehmann (94) eine solche in allen Fällen, Maier (99) keine Veränderung der Pulszahl. Für diejenigen Kranken, deren Schlaflosigkeit durch Koffein behoben wurde, ist kein abweichendes Verhalten angegeben. Andere Beobachtungen, wie die, daß Kaffee nur in der Arbeitsperiode, nicht im Urlaub den Schlaf stört (v. Noorden-Salomon [110]), zeigen, wie verwickelt die Verhältnisse sind. Über die Art der Schlafstörungen, die durch diese Mittel beseitigt werden, findet sich nur bei Eickholt (27) eine Angabe; es handelt sich bei ihm um schwächliche, anämische Personen. Diese Kranken wären also gewissermaßen „zu schwach“, um schlafen zu können, und die Wirkungsweise entspräche der stimulierenden Wirkung, die Rosenbach für das Morphinum annimmt¹⁾. Derjenige, der solche Vorstellungen als zu phantastisch ablehnt, muß sich mit der Tatsache abfinden, daß Mittel Schlaf herbeiführen können, obwohl sie im gewöhnlichen Geschehen andere körperliche Erscheinungen hervorrufen als die dem Schläfe eigenen. Diese Tatsache erlaubt andererseits nicht, der Identität der uns bekannten Schlafsymptome mit der Schlafmittelwirkung volle Beweiskraft für die Identität der sich abspielenden Vorgänge zuzusprechen. Wir kennen nicht das Wesen des Schlafes, sondern nur einige Symptome, und der folgerichtige Schluß — gleichgültig, welcher Auffassung vom Schläfe man huldigt — für die Behandlung der Schlaflosigkeit ist der, daß beim heutigen Stand unserer Kenntnisse die Schlaflosigkeit auch nur ein Symptom ist und als solches nicht schematisch nur mit Schlafmitteln, sondern nach allgemeinen Gesichtspunkten bekämpft werden muß.

Als körperliche Begleiterscheinungen der essentiellen Schlaflosigkeit sind gelegentlich die Symptome der Erschöpfung angegeben, die jedoch als Folgen schlechten oder fehlenden Schlafes anzusehen sind, also sekundär sind. Sonstige Angaben sind nicht vorhanden, so daß hieraus sich keine Hinweise für die Art der medikamentösen Behandlung ableiten lassen.

¹⁾ Dagegen entspricht die Wirkung des Kampfers bei zu großer Schläftiefe — Formen von *Enuresis nocturna* Pototzky (113 a) — tierexperimentellen Befunden von Gottlieb und Leo (95 a): Erweckung aus dem Schlafmittelschlaf.

Über Schlafmittel im allgemeinen.

Geht aus den bisherigen Betrachtungen hervor, daß sich der Schlafzustand von verwandten Zuständen nicht scharf abgrenzen läßt, daß es uns insonderheit zur Zeit nicht möglich ist, ein Kriterium zu finden, das uns die Unterscheidung von Schlaf und leichter Narkose ermöglichte, so ist es doch andererseits klar, daß wir nicht von jedem einzelnen Narkotikum eine gleiche Narkose erwarten können, und daß sich als wichtigste Frage diejenige aufwirft, welches Narkotikum als das reinste Schlafmittel anzusehen sei. Die Anhaltspunkte, die sich zur Beantwortung dieser Frage bieten, gilt es zunächst nach ihrem Werte zu diskutieren.

Nach der chemischen Konstitution kann man die Schlafmittel in verschiedene Gruppen teilen: die chlorhaltigen (Chloralhydrat und seine Derivate, Isopral), die chlorfreien (Paraldehyd, Amylenhydrat), die Urethane und Harnstoffderivate (Urethan, Hedonal; Veronal, Proponal, Dial, Luminal, Nirvanol, Somnifen), die bromierten Ureide und Säureamide (Adalin, Bromural, Neuronal), die schwefelhaltigen (Sulfonal, Trional, Tetronal). Die verschiedenen Gruppen sind im wesentlichen durch bestimmte Nebenwirkungen charakterisiert; dies gibt bei einem neuen Mittel einen Anhalt, welche Art von Nebenwirkungen man zu erwarten hat: Herz- und Gefäßwirkungen sind bei der Chloralgruppe besonders ausgeprägt, schlechter Geschmack bei Paraldehyd und Amylenhydrat, Schlaftrunkenheit bei den Harnstoffderivaten vom Barbitursäurecharakter, Exantheme besonders bei deren asymmetrischen Repräsentanten, Porphyrinurie bei chronischem Gebrauch der schwefelhaltigen Schlafmittel; bei den Karbaminsäureestern ist mit einer verhältnismäßig geringen Wirkung zu rechnen, ebenso bei der Gruppe des Adalins. Die Voraussage von Nebenwirkungen aus der Konstitution über den hier gezeichneten Rahmen hinaus ist nur in Ausnahmefällen möglich; das einzig bekannte Beispiel betrifft die motorische Komponente der Luminalwirkung, die von Heubner (58) auf Grund der eingeführten Phenylgruppe vermutet wurde und sich in der Praxis bestätigte. Eine Reihe wichtiger Sonderwirkungen eines Schlafmittels läßt sich einstweilen noch nicht aus der chemischen Formel ablesen, so finden wir z. B. Repräsentanten fast aller Gruppen als besonders wirksam bei krampfartigen Zuständen (Chloral, Amylenhydrat und Luminal). Es ist angegeben worden, daß bei Wechsel von Schlafmitteln, sei es, weil ihre Wirkung sich abgestumpft hat, sei es, weil man eine Kumulation vermeiden will, man zu Repräsentanten anderer Gruppen übergehen müsse. Es finden sich aber zahlreiche Beispiele in Krankengeschichten dafür, daß auch beim Wechsel unter Angehörigen derselben Gruppe sich eine Wirkung erzielen und eine Nebenwirkung vermeiden läßt (z. B. Gregor und Mörchen [45, 577]).

Außer den oben angeführten Angehörigen chemischer Gruppen gibt es noch eine Reihe Schlafmittel, die Komponenten aus zwei Gruppen enthalten: Das Aleudrin, ein chlorhaltiges Urethan, das Aponal, Karbaminsäureester des tertiären Amylalkohols, das Voluntal, Trichlorisopropylurethan, das Hypnoval, bromisovaleriansaures Amidochloral, das Diogenal, Dibrompropylveronal, das Dormiol, eine Verbindung von Chloral- und Amylenhydrat usw. Diese Gruppe umfaßt die weniger bekannten und weniger wirksamen Mittel. Der ihrer

Herstellung zugrunde liegende Wunsch, Nebenwirkungen abzuschwächen, geht, wenn er sich überhaupt verwirklicht, meist so sehr in Erfüllung, daß auch die Wirkung abgeschwächt wird. Obwohl es denkbar ist, auf diese Weise zu einem besseren Mittel zu gelangen, ist nach den bis jetzt vorliegenden Präparaten ihre Anwendung nicht zu empfehlen. Dormiol, vielleicht noch Diogenal und Aleudrin haben eine gewisse Verbreitung gefunden. Über Voluntal wird nur Gutes berichtet.

Von den physikalisch-chemischen Größen kommen Wasserlöslichkeit und der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Lipoid in Betracht. Für die Geschwindigkeit der Resorption ist die Wasserlöslichkeit von Bedeutung; der Eintritt der Wirkung hängt aber natürlich andererseits auch von der Affinität zu den Lipoiden ab. So kommt es, daß das Isopral schneller wirkt als das 40 mal so gut lösliche Chloral, weil es einen erheblich höheren Teilungskoeffizienten besitzt. Da es bei der Wirkung auf die Konzentration des Stoffes im Blute ankommt, so ist aus dem Teilungskoeffizienten allein auch nicht zu erkennen, wie groß die Dosis gewählt werden muß, denn die von der Wasserlöslichkeit abhängige Geschwindigkeit des Eintritts in die Blutbahn ist auch hier eine zu beachtende Größe. Daneben spielt natürlich auch die Geschwindigkeit der Zerstörung und Ausscheidung eine gewisse Rolle, über die wir aber aus physikalisch-chemischen Daten keine Aussagen zu machen vermögen. Selbst wenn man davon absieht, daß die Meyer-Overtonsche Narkosetheorie sowohl, was ihre experimentellen Grundlagen angeht, als auch in ihrer Bedeutung für die Erklärung der Narkosevorgänge durch Löwe und Winterstein stark erschüttert ist, so kann man von dem Teilungskoeffizienten auch für die Praxis keinen wesentlichen Aufschluß erwarten. Experimentell hat Redonnet (116) ein Beispiel dafür gegeben: Adalin und Neuronal haben bei 26° den gleichen Teilungskoeffizienten; die Adalinnarkose tritt trotzdem nach Resorption einer erheblich geringeren Menge ein als die Neuronalnarkose. Klinisch finden wir zwar, besonders innerhalb einer chemischen Gruppe, Beispiele dafür, daß die Wirkung mit dem Teilungskoeffizienten wächst, aber auch Abweichungen; so ist der Teilungskoeffizient des Bromurals 6 mal so hoch als der des Chloralhydrats (64). Der Teilungskoeffizient des Adalins wird einmal mit 17,6 angegeben (Impens [173]), einmal mit etwa 3,3 (Redonnet [116]). Daß auch die Wasserlöslichkeit keinen Maßstab für die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes abgibt, zeigt das zu den schnellwirkenden Mitteln gehörende Proponal, das fast die geringste Wasserlöslichkeit aller bekannten Schlafmittel besitzt (1:1640).

Wie sehr die Verhältnisse in vivo verwickelt sind, beweist die Entstehungsgeschichte des Chloralhydrats, dessen Einführung wir der — irrümlichen — freilich von Liebreich (270) festgehaltenen Vorstellung verdanken, daß im alkalischen Blute sich Chloroform abspalten würde.

Auch die Tierexperimente haben in der Hauptsache nur theoretischen Wert; lehrt doch schon die tägliche Beobachtung, daß der Schlaf der Tiere nicht mit dem menschlichen identisch ist. Hunde und Katzen haben häufige und kurze Schlafperioden, Kaninchen schlafen sehr leise; auch bei den primitivsten Völkern finden sich diese Schlafarten nicht; ihr Schlaf unterscheidet sich von dem der Kulturmenschen hauptsächlich durch die auf der Unsicherheit der Verhältnisse beruhende Unregelmäßigkeit. Noch weitergehende Unterschiede

zeigt die experimentelle Analyse. Die von Donders im Hundeschlaf beobachtete Hirnanämie wurde lange Zeit auf den Menschenschlaf übertragen, da sich diese Auffassung mit der Verdauungsschläfrigkeit vertrug. Erst Mosso u. a. fanden, daß der Menschenschlaf stets mit einer Hyperämie des Gehirns einhergehe. Die Schlüsse, die aus den Tierexperimenten auf die Schlafmittelwirkung beim Menschen gezogen wurden, zeigten sich demgemäß in mehr als einer Richtung als falsch. Während die therapeutischen Dosen von Chloral, Isopral und Bromural beim Menschen erheblich divergieren, ist die schlafmachende Dosis dieser Stoffe für die Katze etwa gleich (Sollmann und Hatcher [130]). Das Urethan, das in den Tierexperimenten Schmiedeberts (125) sich als ideales Schlafmittel zeigte, hat in der Kinderpraxis zwar Eingang gefunden, ist aber beim Erwachsenen fast wirkungslos. Der Hund schläft mit Hedonal leicht, er braucht nur die Hälfte der Dosis (377), die beim Chloralschlaf erforderlich ist, der Mensch dagegen die doppelte (379). Das Adalin (173), dessen Wirksamkeit auf Grund von Tierversuchen mit großer Reserve beurteilt wurde, hat sich vorzüglich bewährt. Auch die Angaben über Giftigkeit der Stoffe haben sich am Menschen nicht bestätigt. Hedonal und Isopral sind nach Mayor (100) und Petschnikoff (zit. 100), die mit ganz verschiedenen Methoden arbeiteten, gleich toxisch. Porphyrinurie tritt nur beim Menschen auf. Luminal und Nirvanol zeigten erst beim Menschen ihre störenden Nebenwirkungen (fieberhafte Exantheme). Der Arzt ist also bei der Anwendung neuer, nur tierexperimentell erprobter Schlafmittel zweierlei Überraschungen ausgesetzt: denen der Unwirksamkeit und denen der Nebenwirkungen.

Der Toxizitätskoeffizient, das Verhältnis von tödlicher zu schlafmachender Dosis, spielt bei den ersten Veröffentlichungen über neue Schlafmittel eine große Rolle und pflegt häufig eine ungerechtfertigte Beruhigung bei ihrer Anwendung hervorzurufen, so daß die Art, wie er gewonnen wird, einer kurzen Beleuchtung bedarf. Wirklich brauchbare Zahlen für diesen Wert wurden bisher nur von Sollmann und Hatcher (130) für Chloral, Isopral und Bromural aufgestellt, und zwar in einer Kontroverse gegen Impens (67), dessen Zahlen ihnen aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich erschienen. Ihre Werte sind die einzigen, bei denen Versuche in großen Reihen vorgenommen wurden und statt der zufälligen Minimalwerte Durchschnittswerte berücksichtigt wurden. Diese jedem naturwissenschaftlichen Arzte selbstverständlich erscheinende Methode war von Impens nicht angewandt worden, sondern er hatte die rein zufälligen Minimalwerte aus kleinen Versuchsreihen zugrundegelegt; die Nachprüfung ergab, daß der Toxizitätskoeffizient des Isoprals nicht 3mal (67) so groß war wie der des Chlorals, sondern gleichgroß. Die Erfahrung hat, wie zu erwarten, der exakten Arbeit recht gegeben; in der neuesten Ausgabe von Penzoldts Arzneimittelbehandlung (112) ist Isopral nicht einmal mehr angeführt. Jetzt, wo versucht wird, es wieder auf den Markt zu bringen, ist es an der Zeit, sich des Sollmannschen Ausspruchs zu erinnern, daß die von der Fabrik gemachten Angaben „Criminally misleading“ (130) sind. Auf die gleiche Ursache — zu geringer Anzahl der Experimente — ist wohl die bei der Einführung des Luminals sich findende Angabe zurückzuführen, daß es keine konvulsive Komponente besitze (Impens [449 a]). Denn bei der im Straub'schen Institut durchgeführten Nirvanolprüfung (521) wird hervorgehoben, daß Nirvanol

nicht Krämpfe erzeuge wie Luminal. Auch die Nachprüfung der Tierexperimente mit Dormiol, Chloralamid und Amylenhydrat durch andere Forscher ergab den ursprünglichen Angaben widersprechende Ergebnisse (Meltzer [359] gegen Fuchs und Koch [355]; Langaard [295, 296] gegen Mering [301]; Harnack [206] gegen Mering [212]).

Es kommen also zu den Bedenken grundsätzlicher Art in praxi beim Schluß vom Tierexperiment auf klinische Wirkung beim Menschen noch Unexaktheiten hinzu, die aus ungenügender Anzahl der angestellten Experimente entspringen und bei der Kostspieligkeit des Tiermaterials in Zukunft noch größer sein werden als bisher, so daß der Wert der Erfahrungen am Tiere einer weiteren Einschränkung bedarf.

Ebensowenig pflegen leider die ersten Veröffentlichungen über die Wirkungen am Menschen ein richtiges Bild zu geben. Als Ursache ist neben dem unbelehrbaren Optimismus zunächst die geringe Zahl der Fälle anzusehen. Größere Serienversuche werden meist nur in Irrenanstalten vorgenommen; abgesehen davon, daß Narkotika auf Geisteskranke und Geistesgesunde nicht in gleicher Weise wirken, entgehen gerade bei Irren die Nebenwirkungen der Beobachtungen leicht. Gregor fand z. B. auf der Ruhigenabteilung in der Hälfte der Fälle Nebenwirkungen, unter 15 Bettlägerigen jedoch nur einmal. In einer recht großen Versuchsreihe mit fortgesetzter Schlafbeobachtung wertet Becker (733) verschiedene Schlafmittel gegeneinander ab; es ließe sich ebenso gut aus dieser Arbeit der Schluß ziehen, daß Schlafmittel den Schlaf verschlechtern, denn bei 70 schlafmittellosen Nächten findet sich 3 mal die Angabe „laut“, für 206 Schlafmittelnächte 96 mal. Eine weitere Ursache liegt in der irrtümlichen, meist nicht bewußten Vorstellung, daß bei der Herbeiführung des Schlafmittelschlafes von den beiden in Betracht kommenden Faktoren das Schlafmittel an Bedeutung so überwiege, daß das Individuum, auf das es wirken soll, vernachlässigt werden könne; eine Vorstellung, die vielleicht von der Vollnarkose herzuleiten ist, bei der Versager ja äußerst selten sind. Die Vernachlässigung des individuellen Faktors, das Fehlen einer exakten klinischen Beobachtung bei auffälligen Erfolgen und Versagern führt zu zahlreichen Widersprüchen in den Angaben, die sich nur durch eine vorgefaßte Meinung, nicht durch Beobachtungsfehler allein erklären lassen. Die Angaben über kumulative Wirkung oder nichtkumulative Wirkung, über Abstumpfung und Nichtabstumpfung finden sich bei vielen Mitteln in verschiedenen Arbeiten etwa gleich häufig; in den ersten Veröffentlichungen pflegt die Aussage, daß das Mittel nicht kumulativ sei und in seiner Wirkung nicht abnehme, fast stets gemacht zu werden, obwohl bisher bei fast allen Mitteln als Regel eine Abnahme der Wirkung und ein Hervortreten der Nebenwirkung bei längerem Gebrauch sich feststellen ließ. Im allgemeinen ist es üblich, die Wirkung eines neuen Schlafmittels mit der bekannter Schlafmittel zu vergleichen, ohne daß auch nur der Nachweis versucht wird, daß es sich um vergleichbare Fälle handelt. Es gibt wohl kein einziges Schlafmittel, von dem nicht irgendwo zu lesen wäre, daß es besser wirke als Veronal oder Trional; diese Angabe findet sich selbst bei solchen Mitteln, die nach kurzer Zeit sang- und klanglos versunken sind. Berücksichtigung von Konstitution, gegenwärtiger Verfassung in somatischer und psychischer Hinsicht, sowie Analyse der Schlafstörungen sind in diesem Zusammenhange zu verlangen und würden mehr als statistische Angaben aus

viel zu kleinen Serien unser Wissen bereichern. Nur dadurch würde es ermöglicht, zu einer genaueren Indikations- und Kontraindikationsstellung der einzelnen Schlafmittel zu gelangen.

Die allgemein geübte Methode klinischer Prüfung der Schlafmittel ist um so weniger zu verantworten, als Ottomar Rosenbach (119) bereits 1888 eine exakte Methode angegeben hat; sie wurde aber bisher nur für das Sulfonal von Rosin (644) unter Rosenbachs Anleitung und später noch von Berent (731) für das Veronal systematisch durchgeführt; im übrigen haben nur Einzelheiten Nachahmung gefunden. Nach Rosenbach wird das Mittel ohne und mit Wissen des Patienten gegeben, im Bett und außer Bett, am Tage und zur Schlafenszeit. Für Veronal und Sulfonal ließ sich feststellen, daß abends geringere Dosen wirksam sind als bei Tage, daß eine schlaferzwingende Wirkung in den gebräuchlichen Dosen äußerst selten ist, daß bei kleinen Dosen — 0,25 Veronal — die Wirkung eine suggestive ist und sich beim betreffenden Patienten auch durch Zucker erzielen läßt; daß die suggestive Wirkung sich auch auf die Nebenwirkung erstreckt, z. B. trat Erbrechen, das am nächsten Morgen nach einer Sulfonaldosis aufgetreten war, späterhin auch auf Zucker ein, wenn der Patient glaubte, Sulfonal erhalten zu haben. Da die meisten Nebenwirkungen subjektiver Natur sind, jedenfalls suggestiven Einflüssen unterliegen, erfordert die Ausforschung des Patienten nach Nebenwirkungen bedeutende ärztliche Geschicklichkeit. Es kann denn auch nicht wundernehmen, daß wir in methodisch schlecht angelegten Veröffentlichungen — und das sind alle übrigen — Fehler in einer Richtung finden, die von der Individualität des Arztes abhängt, der Wirkung und Nebenwirkung je nach seiner Einstellung und je nach dem Einfluß, den er auf die Kranken ausübt, erheblich beeinflußt.

Exaktere Untersuchungen experimenteller Natur über die Schlafmittelwirkung am Menschen sind nur auf drei Gebieten angestellt worden: Ausscheidung, Blutdruck und Psyche. Für die Resorptionsverhältnisse aus dem Magen, die bei Vergiftungen wichtig zu wissen wären, gibt es keine Untersuchung am Menschen; die häufig zitierte Angabe Bachems (730), daß nach 8 Stunden Veronal aus dem Magen verschwunden ist, bezieht sich auf den Hund. Die zeitlichen Verhältnisse der Ausscheidung, die für die Frage der Kumulation von grundlegender Bedeutung sind, wurden nur für einige Mittel untersucht. Brom konnte noch 14 Tage nach der Einnahme von Neuronal im Harn gefunden werden (Mannich und Zerneck [489a]), nach Adalin noch 35 Tage (Impens [174]), nachdem 5 Tage lang je 1 g gegeben war. Die Ausscheidung des organischen Broms dauert nur 5 Tage an. Sie muß in erster Linie berücksichtigt werden, da die Speicherung anorganischen Broms nach Zerstörung des Adalins im Organismus nicht für die Schlafmittelwirkung in Betracht kommt (Impens gegen Hoppe und Seegers [171]). 4—5 Tage nach der letzten Dosis findet sich kein Veronal mehr im Harn, die Ausscheidung des Veronals beginnt bei oraler Zufuhr des Natriumsalzes nach 40 Minuten, bei rektaler nach 30, bei subkutaner nach 15 Minuten (Fischer und Hoppe [755]). Die ausgeschiedene Menge beträgt allgemein 60—70%, bei längerer Verabreichung merkwürdigerweise fast 100% (Fischer und Mering [756—757], Fischer und Hoppe [754 bis 755]). Die Ausscheidung weist bei gleichen Individuen an verschiedenen Tagen und bei verschiedenen Individuen recht erhebliche Unterschiede auf.

Diese Unterschiede sind vielleicht auf die von Handorf (51) nachgewiesenen großen Fehler der bisherigen Methoden zurückzuführen. Luminal wurde noch 8 Tage nach Aussetzen des Mittels in Spuren im Harn nachgewiesen (Feigl [460]), Sulfonal läßt sich 4 Tage lang, Tetronal 1 Tag lang nach dem Aussetzen des Mittels im Urin nachweisen, Trional nicht (Morro [689]).

Die blutdrucksenkende Wirkung ist bei einigen Schlafmitteln so groß, daß sie eine Kontraindikation in sich schließen kann (Chloral); bei anderen Mitteln wie dem Luminal hält sie sich in den Grenzen, die eine therapeutische Verwendung bei Hypertonie ermöglichen (Strauß [473]). Diese Blutdruckwirkung ist aber nicht etwa eine Eigentümlichkeit starkwirkender Schlafmittel, sondern findet sich auch bei Adalin (Kopfschmerzen der Hypertoniker, Ebstein [162]). Diese Blutdruckwirkung kommt ganz allgemein allen Schlafmitteln zu und darf wohl ohne weiteres zu der beim Einschlafen stattfindenden Blutdrucksenkung in Beziehung gesetzt werden. In einer experimentellen Arbeit konnte Siegfried (129) in einigen Fällen eine starke Blutdrucksenkung in den nächsten drei Stunden nach Einnahme von Isopral, Luminal und Veronal feststellen; die Abweichung von der Norm war in anderen Fällen nur gering. Es zeigten sich erhebliche individuelle Verschiedenheiten gegenüber den einzelnen Mitteln. Bei geringer Überschreitung der gebräuchlichen Dosis, also Luminal 0,4, Veronal 0,75, Isopral 2,0 war die Blutdrucksenkung fast stets erheblich und konnte bis zu 70 mm Quecksilber betragen; es bestand kein Parallelismus zu sonstigen Nebenwirkungen. Der Blutdruck am nächsten Morgen wurde von Gregor (43 und 45) untersucht; er konnte in einer überraschenden Anzahl von Fällen mehr oder weniger große Senkungen nachweisen, die bei Veronal bei längerer Verabreichung z. B. 46 mm betragen (von 176 auf 130). Er warnt deshalb vor der Schlafmittelanwendung beim Typhus, eine Warnung, die für das Chloralhydrat schon Liebreich ausgesprochen hat. Am nächsten der Norm standen bei längerem Gebrauch die Blutdruckwirkungen von Trional und Neuronal. Das so harmlos scheinende Veronal rief in 2 von 6 Fällen eine starke Blutdrucksenkung hervor, einmal Extrasystolen.

Die psychologischen Untersuchungen beziehen sich teils auf die Leistungsfähigkeit des nächsten Morgens, teils auf die durch die Schlafmittel erzeugte Müdigkeit. Für Trional wurde schon nach einer Viertelstunde Beeinträchtigung der Additionsleistung, Erschwerung der Auffassung, Verlängerung der Reaktionszeiten bei Wahlreaktionen festgestellt, jedoch waren die Assoziationen nicht beeinflußt und ebensowenig die Leistungen am Ergographen. Die psychische Beeinträchtigung war noch am nächsten Abend vorhanden (Haenel [50]). Eine Erschwerung der Auffassung durch Paraldehyd tritt schon nach 8 Minuten ein, erreicht nach 15 Minuten den Höhepunkt und geht nach 35 Minuten wieder zurück (Ach [1]). Die Versuche Gregors (44) über die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen wurden mit Hilfe der Additionsmethode in der Periode des Übungszuwachses angestellt; es wurden Personen ausgesucht, die auch ohne Schlafmittel gut schliefen, damit die erhaltenen Leistungen nach und ohne Schlafmittelverabreichung verglichen werden konnten; eine wesentliche Feststellung allgemeiner Art war die starke Divergenz zwischen der objektiven Leistung und dem subjektiven Gefühl der Leistungsfähigkeit. Dies ist wichtig, da die meisten Angaben über Leistungsfähigkeit, die sich in klinischen Veröffentlichungen finden, nicht nachgeprüft sind, sondern auf subjektiven Äußerungen der Patienten

beruhen. Eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei mehrtägiger Verabreichung wurde bei allen (7) untersuchten Personen nach Trional und mit einer Ausnahme nach Medinal in therapeutischen Dosen festgestellt; Paraldehyd und Adalin schädigten die Leistungsfähigkeit nicht. Bei den dazwischen stehenden Mitteln — Isopral, Neuronal, Bromural — war die Wirkung individuell verschieden. Bei allen Schlafmitteln konnte eine Gewöhnung festgestellt werden; diese bezog sich aber nicht auf das speziell gegebene Mittel, sondern betraf auch die anderen Schlafmittel, gleichgültig, welcher chemischen Gruppe sie angehörten. Ebenso konnte bei allen Schlafmitteln eine sich einstellende latente Sucht nachgewiesen werden, die sich in einer Leistungsabnahme beim Weglassen des gewohnten Schlafmittels verriet. Diese Sucht war auch beim Adalin vorhanden. Bei einmaligem Gebrauche bilden die geprüften Schlafmittel, nach dem Grade der psychischen Beeinträchtigung geordnet, eine andere Reihe; im ganzen ist bei diesen Versuchen der Übungszuwachs nur in 43% der Fälle gegenüber 63% bei längerem Gebrauch aufgetreten. Gregor erklärt den Unterschied mit einer Gewöhnung an die leistungsschädigenden Nebenwirkungen bei chronischem Gebrauch; es wäre denkbar, daß er auch mit der bei chronischem Gebrauch auftretenden Erregung zusammenhinge.

Nur aus diesen klinisch-experimentellen Daten lassen sich Folgerungen zur Beurteilung der Schlafmittel ziehen; besonders hervorgehoben seien: Erstens die starken individuellen Schwankungen, die bei Ausscheidung, Blutdruck und Leistungsfähigkeit festgestellt wurden, zweitens die bei allen Schlafmitteln festgestellte Gewöhnung und Sucht, beides Tatsachen, die in den meisten klinischen Veröffentlichungen nicht genügend betont werden.

Nur auf Grund dieser Daten kann man versuchen, die Frage nach den reineren Schlafmitteln zu beantworten; hierbei besteht freilich die Einschränkung, daß nicht alle Mittel in jeder dieser Versuchsreihen untersucht sind, und daß wegen der individuellen Schwankung von einer Allgemeingültigkeit einer genau durchgeführten Reihe nicht die Rede sein kann. Das Urteil kann sich also nur auf die Extremglieder der Reihen beziehen. Nimmt man als praktisch wichtigstes Kriterium die psychische Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen, so sind Veronal und Trional am einen, Paraldehyd und Adalin am anderen Ende der Reihe. Da das Adalin nur Einschlafmittel ist, kann es mit den anderen nicht verglichen werden. Das Paraldehyd wird durch die Lungen ausgeschieden; die Ausscheidung ist, wie man durch den Geruch feststellen kann, meist schon während des Schlafes beendet. Die Blutdruckwirkung des Paraldehyds ist eine verhältnismäßig geringe und beträgt etwa 10–20 mm (Bruce). Demgegenüber steht die mehrtägige Ausscheidung des Veronals und die stärkere Blutdruckwirkung, so daß in allen drei Richtungen das Paraldehyd als Typ der reineren Schlafmittel angesehen werden muß, der nach Jacobj (72) im Urethan und Spiritus purus gesehen werden könnte. Keines von diesen dreien stellt jedoch „das gewünschte Schlafmittel“ dar, da ihnen anderweitige Nachteile anhaften. Gottlieb (102) steht auf dem entgegengesetzten Standpunkte; er hält Trional und Veronal für die „reineren“ Schlafmittel, weil sie keine störenden Rauschsymptome im Gegensatz zu Alkohol und Paraldehyd aufwiesen; nach Paraldehyd treten sie jedoch auch nicht auf (Bumke [535]). Jacobj ist später nach seinen umfangreichen Veronalarbeiten auch zu der Auffassung gelangt, daß wegen der ausgesprochenen Kreislaufwirkung das

Veronal dem idealen Schlafmittel nahekäme. Er ist sogar der Ansicht, daß in unternarkotischen Dosen Veronal durch Verflachung der Zirkulation schon Schlaf hervorrufe (71), eine Ansicht, die nach der von Berent festgestellten suggestiven Wirkung kleiner Dosen nicht wahrscheinlich ist. Wenn der bei zu hohen Dosen von Paraldehyd plötzlich eintretende Schlaf als unphysiologisch anzusehen ist, so gilt das gleiche Urteil, unabhängig von der Dosis, auch für die langsamer eintretende Müdigkeit, die das Trional hervorruft, weil auch bei diesem nur eine psychische, nicht eine körperliche Leistungsminderung eintritt. Jedenfalls gibt die Praxis der Verurteilung des Paraldehyds nicht recht (Stintzing, Penzold [112]). Auch die experimentellen Untersuchungen Wasers (142) am Hunde über chronischen Gebrauch von Paraldehyd und Veronal ergaben, daß das Paraldehyd den Phosphatidgehalt des Gehirns weniger schädigt als das Veronal; freilich litt durch Magen-Darmstörung das Allgemeinbefinden des Hundes bei monatelangem Paraldehydgebrauch, so daß Waser im Schlußurteil doch dem Veronal den Vorzug gibt. Die allgemeine Beliebtheit des Veronals, die auf später zu erörternde Ursachen zurückzuführen ist, soll in ihrer praktischen Berechtigung nicht bestritten werden. Die Frage lautet nicht: „Welches ist das reinste Schlafmittel?“ sondern: „In welcher Richtung sind die physiologischen Schlafmittel zu suchen?“ Auf diese theoretische Frage lautet die Antwort: „In der Richtung des Paraldehyds.“

Nebenwirkungen der Schlafmittel im allgemeinen.

Die Nebenwirkungen der Schlafmittel hängen von zwei Faktoren ab: Erstens von der chemischen Konstitution des Schlafmittels, zweitens von der Empfindlichkeit des Individuums. Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen beruhen außerdem noch auf der Dosis und der Art der Verabreichung.

In eine erste Gruppe von Nebenwirkungen lassen sich die Erscheinungen zusammenfassen, die eine Verstärkung der physiologischen Begleiterscheinungen des Schlafes darstellen, sei es, daß sie einzelne Systeme besonders stark betreffen — Herz- und Gefäßwirkung beim Chloral —, sei es, daß sie den Gesamtkomplex betreffen, wie es besonders bei schweren Vergiftungen der Fall ist. In diese Gruppe gehören: erhebliche Blutdrucksenkungen, starke Rötung der Haut, die mit der Gefäßwirkung wohl auch zusammenhängenden Exantheme, Übergang der Gruppenatmung zum Cheyne-Stokesschen Atemtyp. Die Neigung zu Lungenödem bei akuten Vergiftungen wird von Jacobj (71) zu dem Transsudationsstrom im Schlafe in Beziehung gebracht, ebenso die gelegentlich auftretende Steigerung der Tränen- und Speichelsekretion, während die Sekretionsabnahme der Niere bei dem hohen Sauerstoffbedürfnis dieses Organs durch die Abnahme des Zirkulationsgefälles erklärt wird. Vielleicht hängt auch die Hartnäckigkeit der Augenmuskelerstörung nach akuten Vergiftungen mit den Augenbewegungen des Schlafes zusammen. Es findet sich freilich dabei auch Strabismus divergens statt der im Schlafe auftretenden Konvergenzstellung. Erhebliche Muskelhypotonie und Temperatursenkungen sind auch hierher zu rechnen.

Die erregende Wirkung nach der Einnahme von Schlafmitteln und die Schlaftrunkenheit am nächsten Morgen finden zwar einige Analogien auch im gewöhnlichen Schlafe, doch ist dieser dann mehr oder weniger gestört, so daß diese Erscheinungen als eine zweite Gruppe von Nebenwirkungen —

Verstärkungen abnormer Schlaferscheinungen — betrachtet werden können. Die Erregung, die wir auch ohne Schlafmittel nach Überanstrengung kennen und die uns von dem Alkoholrausch und der Narkose bekannt ist, hält sich bei allen Schlafmitteln meist in wohltuenden Grenzen, d. h. es wird nur eine dem Einschlafen zuträgliche Euphorie geschaffen. Wirkliche Erregungszustände sind selten und spielen klinisch eine viel geringere Rolle als die Katzenjammer-symptome des nächsten Morgens: Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Ataxie, Sprachstörungen. Dieser posthypnotische Effekt tritt bei den schwer-ausscheidbaren Mitteln auf (Veronal, Trional, Luminal), aber die Erregung findet sich nicht nur bei den schnellwirkenden (Amylenhydrat, Dial, Proponal), sondern auch ausgesprochen nach Chloral, Chloralamid, Chloralose, Sulfonal. Bei chronischem Gebrauch und bei Vergiftung finden sich diese Erregungs-zustände nach allen Mitteln.

In die dritte Gruppe gehören rein toxische Erscheinungen, und zwar solche, die wir auch von der Narkose kennen. Es sind dieses in erster Linie die degenerativen Veränderungen an Leber, Niere und Herz, sodann die mit Gewichts-abnahme einhergehende Stoffwechselwirkung; der verstärkte Eiweißzerfall nach chronischem Gebrauch der chlorhaltigen Schlafmittel geht nach Ham-burger (49) über die Schilddrüse; die eiweißsparende Wirkung des Veronals (Trautmann) wird von Loewi bezweifelt; Glaubitz (42) beobachtete sie bei einer Medinalvergiftung nicht, er konnte aber auch keine Schädigung nach-weisen; das gleiche Ergebnis fand sich bei einer Nirvanolvergiftung. Über Gewichtsabnahmen nach chronischem Schlafmittelgebrauch gibt es beim Menschen keine systematischen Untersuchungen; an Tieren wurde sie bei oraler Verabreichung für das Veronal festgestellt, bei subkutaner Verabreichung trat merkwürdigerweise Gewichtszunahme ein (Japhe [74]). Sogar nach Bromural, dem harmlosesten Schlafmittel, wurde bei Katzen in über der Hälfte der Fälle schon nach einmaliger Dosis eine Gewichtsabnahme beobachtet, die freilich selten 10⁰/₀ überstieg (Sollmann und Hatcher [130]). Die als Narkosefolge bekannte Darmatonie wurde gelegentlich bei Vergiftungen beobachtet. Für das Zustandekommen der Porphyrinurie (32, 47, 48, 628, 629, 651) (hauptsächlich nach Sulfonal und Trional, unter besonderen Umständen auch nach Veronal [748, 798] und vielleicht nach Luminal [48]) kommen diese Mittel vielleicht nur als auslösende Ursache in Frage. Die Zurückführung dieser Stoffwechsel-anomalie auf akute Darmblutungen (Stokvis) wird von Günther (47) zurück-gewiesen. Da die akute Form der essentiellen Porphyrinurie mit Magenatonie einhergeht, die uns andererseits von der Narkose her bekannt ist (31), so besteht vielleicht irgendein Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen.

Welcher Gruppe man die epileptischen und epileptiformen Krämpfe zu-rechnet, die bei akuten und chronischen Vergiftungen auftreten, ist willkürlich; wir kennen das gehäufte Auftreten epileptischer Anfälle im Schlafe; auch in der Narkose ist das erste Auftreten epileptischer Krämpfe beobachtet (Gowers). Während bei der Erregung, die meist wie bei der Narkose nach kleineren Mengen eintritt, um bei größeren einer Lähmung Platz zu machen, der gleiche Angriffspunkt für beide Wirkungen angenommen werden kann, ist das bei den epilep-tischen Krämpfen — und einigen anderen Erregungszuständen (682) —, die auf höhere Dosen als die beruhigenden bzw. krampfstillenden Schlafmitteldosen eintreten, schwer annehmbar. Es könnte an eine Leberschädigung gedacht

werden und sekundäre Entstehung der Krämpfe durch Stoffwechselprodukte, eine unbewiesene Möglichkeit des Zusammenhanges, wie er, freilich nicht unbestritten, für die Wilsonsche Krankheit behauptet wurde, und wegen der Ähnlichkeit der Widalschen Krise mit dem anaphylaktischen Schock, in Fortführung der Gedanken der Hartmannschen Schule, für die Epilepsie angenommen werden könnte, und für den sich auch die Arbeit von Fuchs (34) anführen ließe.

Eine ebenfalls ungeklärte Nebenwirkung stellen die Blutungen dar, die sehr selten, aber bei einer Reihe von Schlafmitteln beobachtet sind. Die Erfahrungen, die Model (279) als Hämophiler an sich selbst nach kleinen Dosen Chloral machte, mahnen zur Vermeidung aller stärker wirkenden Schlafmittel (Sulfonal, Veronal, Luminal) bei solchen Kranken. Smith (284) gibt an, in der vor-narkotischen Zeit weniger sekundäre Blutungen gesehen zu haben als später.

Eine letzte Gruppe umfaßt die lokalen Einwirkungen auf den Aufnahme- und Ausscheidungsort, also Magen-Darmerscheinungen bei Chloralhydrat und seinen Verwandten und weniger ausgesprochen bei Paraldehyd und Amylenhydrat; sie können zu erheblichen Appetitstörungen führen. Entzündliche und nekrotische Veränderungen an den Nieren sind nur bei Vergiftungen beobachtet; Reizerscheinungen an den Lungen sollen die Verwendung des Paraldehyds bei Lungenkrankheiten kontraindizieren. Goldscheider (46) hat jedoch bei Pneumonien es ohne Schaden gegeben.

Als Nebenerscheinungen, nicht Nebenwirkungen, verdienen Erwähnung: Geruch, Geschmack und Volumen der Dosis. Vom Hedonal ist eine Dosis erforderlich, deren Größe manchen Kranken belästigt. Geruch und Geschmack sind bei Paraldehyd und Amylenhydrat störend.

Vermeidung der Nebenwirkungen.

Die Vermeidung der Nebenwirkungen erfordert unter Umständen eine hervorragende ärztliche Kunst. Die in der Polemik gefallene Behauptung, daß jede Nebenwirkung Zeichen einer falschen Dosierung sei, teilt das Schicksal solcher Äußerungen, halb banale Wahrheit, halb unbrauchbarer Rat zu sein. Daß die Nebenwirkungen bei größerer Dosis erheblicher sind, ist ebenso selbstverständlich, als daß es uns wegen der starken individuellen Schwankungen in vielen Fällen unmöglich ist, die richtige Dosis zu treffen. Eine Beurteilung der konstitutionellen und konditionellen Zustände in bezug auf die zu erwartenden Nebenwirkungen ist heute noch fast unmöglich. Wir wissen, daß wir bei schlechtem Ernährungszustande mit geringeren Dosen auskommen (Rumpel [821]), daß die Vergiftungsgefahr bei solchen Zuständen erheblich größer ist (Rosenfeld [698]); das gleiche gilt im allgemeinen von Frauen gegenüber Männern. Was das Lebensalter angeht, wissen wir nur, daß bei Kindern erstaunlich große Dosen angewandt werden können, daß Urethan bei Kindern zuverlässiger ist als bei Erwachsenen, sowie daß der Alkohol bei Greisen frühzeitiges Erwachen zur Folge hat. Über den Einfluß der Menstruation wird bald Versagen, bald stärkere Nebenwirkung angegeben. Über die Indikation bei bestimmten Krankheitszuständen ist uns die besondere Wirksamkeit einiger Schlafmittel bei Epilepsie bekannt und die Unwirksamkeit fast aller Schlafmittel bei hysterischen Zuständen. Unsere Kenntnisse der Schlafstörungen sind

ebenfalls heute noch so dürftig, daß wir nur einige Formen unterscheiden können; Behinderung des Einschlafens, Verkürzung oder geringe Tiefe des Schlafes sind die Formen, bei denen wir durch Schlafmittel einen Erfolg erwarten können. Versuche wie der von Lechner (91), weitere Untergruppen der Schlafstörungen zu bilden, sind einerseits so gekünstelt, andererseits so wenig von Einfluß auf unser therapeutisches Handeln, daß sie völlig unbeachtet geblieben sind. Da also die experimentell klinisch festgestellten großen individuellen Verschiedenheiten noch nicht analysiert sind und unsere Kenntnis der Schlafstörungen zu gering ist, kann von einer exakten Indikations- und Kontraindikationsstellung bei der Verwendung von Schlafmitteln kaum die Rede sein, sondern Erfolge und Mißerfolge entspringen heute zum guten Teil ärztlicher Intuition. Daher erfreuen sich einstweilen diejenigen Mittel der größten Beliebtheit, bei denen die individuellen Schwankungen verhältnismäßig gering sind. Das ist für die Einschlafstörungen das Adalin, für die übrigen Schlafstörungen das Veronal. Man kann annehmen, daß diese gegenwärtig so beliebten Mittel mit fortschreitender Erkenntnis wegen ihrer schematischen Wirkung von ihrem Rufe viel einbüßen werden. Es gibt eine Reihe von Fällen, in denen auch diese sichersten Schlafmittel unwirksam sind; in solchen Fällen kann die Unwirksamkeit der gebräuchlichen Dosis zu einer Überschreitung und zum Auftreten von Nebenwirkungen führen. Jedesmal, wenn ein neues Schlafmittel auf den Markt kommt, wird die Notwendigkeit einer großen Anzahl von Schlafmitteln betont mit der Begründung, daß es zahlreiche Versager bei der Anwendung der alten gäbe. Diese Begründung ist natürlich eine Scheinbegründung, da Indikations- und Kontraindikationsstellung der alten uns nur in rudimentären Ansätzen bekannt sind und von einer Fülle von neuen Mitteln keine Vertiefung unserer Kenntnisse zu erwarten ist, sondern viel eher ein ratloses Umhertasten.

Die häufigste Nebenwirkung, die Rausch- und Katzenjammersymptome, lassen sich durch geeignete Verabreichung einschränken; man gibt per os gelöst oder fein aufgeschwemmt, am besten in warmer Flüssigkeit, bei Harnstoffabkömmlingen nicht in Milch, da sich in ihr laugig schmeckende Natriumsalze bilden. Auf diese Weise wird bessere Resorption, also schnellere Wirkung erzielt und verspätete Ausscheidung vermieden (Cohn [743] und Topp [833]). Es ist auffallend, daß der beim Alkoholkatzenjammer geradezu spezifisch wirkende Kaffee zur Bekämpfung der gleichen Nachwirkungen bei Schlafmitteln kaum erwähnt wird; auch nicht die Anwendung von Atropin, das die Sekretion des Plexus chorioideus einschränkt, dessen Sekretion auf dem Wege der Liquordrucksteigerung wahrscheinlich die Alkoholnachwehen hervorruft (Finkelnburg).

Wenn ein Organ schon vorher geschwächt ist, wird man natürlich die Schlafmittel meiden, die schädliche Einflüsse darauf besitzen, z. B. Chloralhydrat bei Herzkranken und Magendarmkranken, vielleicht auch Nirvanol und Luminal wegen der Exanthemgefahr bei labilem Gefäßsystem. Lokale Wirkungen lassen sich nicht immer vermeiden; man wird tunlichst Applikationswege wählen, die die erkrankten oder empfindlichen Aufnahme- und Ausscheidungsorgane vermeiden lassen — bei Magenkrankheiten rektale oder subkutane Verabreichung, bei trophischen Hautstörungen orale oder rektale — und Schlafmittel wählen, die andere Wege gehen und die erkrankten Organe schonen, wobei jedoch zu bemerken ist, daß kein Fall sicher steht, in dem eine Schädigung

durch Vernachlässigung dieses Gesichtspunktes hervorgerufen wurde. Eine verzögerte Veronalausscheidung ist bei einem alten Manne von Fischer und Hoppe festgestellt worden; sie hat zwar zu keinerlei Schädigungen geführt, mahnt aber zur Vorsicht. Ebenso wenig ist ein Fall von Schädigung durch Paraldehyd bei Lungenkrankheiten veröffentlicht worden.

Es ist der physiologisch einleuchtende Vorschlag gemacht worden, mit der Schlafmittelverabreichung *refracta dosi* im Laufe des Nachmittags zu beginnen, damit der Schlaf nicht wie eine Keule auf den Menschen falle. Für eine solche Medikation sind jedenfalls die Mittel ungeeignet, die eine rasch einsetzende und rasch vorübergehende Leistungsminderung zeigen wie das Paraldehyd (Ach [1]) und wie dieses keine sedative Wirkung entfalten; bei Chloral und Sulfonal ist an die Möglichkeit einer Erregung zu denken, bei allen Mitteln mit stärkerer narkotischer Wirkung an eine unerwünscht starke Wirkung. Es bleiben also nur diejenigen Mittel, die eine deutliche beruhigende Wirkung haben und die das Auftreten von Erregungen in der 2. Hälfte des Tages verhindern können. In den meisten Fällen wird man jedoch diese Medikation über den ganzen Tag verteilen, wie es v. Noorden (721) für Basedowkranke und bei Entfettungskuren empfiehlt. Bei dem inversen Schlaftyp der Arteriosklerotiker ist diese Medikation nicht versucht worden; es scheint, daß durch längere Verabreichung starker Schlafmittel am Abend die abendlichen und nächtlichen Erregungszustände sich unterdrücken lassen und bei Besserung des Nachtschlafes der Tagesschlaf allmählich ebenso zurückgeht wie die abendlichen Erregungszustände, so daß auf diese Weise am besten die Schlafstörung sich beheben läßt (Homburger [65]). Bei der Verabfolgung *refracta dosi* sind oft größere Dosen erforderlich, so daß, wenn es sich um stärkere Schlafmittel handelt, Nebenwirkungen erst recht entstehen können (Trional, Beyer [671 u. 672]). Wenn man auch gegen Nachwirkungen auf diese Weise weitgehend gesichert wäre, so ist man es um so weniger gegen frühzeitiges Erwachen. Die Berechtigung dieses Ratschlages liegt darin, daß man in weitaus den meisten Fällen mit sedativen Maßnahmen — die freilich nicht immer Schlafmittel zu sein brauchen — auskommen kann.

Eine Reihe von Erscheinungen bilden sich erst bei längerem Gebrauch aus, um so schneller, je schlechter die Ausscheidung des betreffenden Mittels ist. Um die Gefahr dieser Kumulation zu vermeiden, ist als einer der ersten Grundsätze der Wechsel empfohlen worden. Von den stärker wirkenden Mitteln (Trional, Veronal, Luminal, Nirvanol, Chloral) wird im allgemeinen angegeben, daß man sie nicht länger als 3—4 Tage geben soll. In einer Reihe von Fällen wirken gerade diese Mittel noch am nächsten Abend nach, so daß man am 2. oder 3. Tage überhaupt die Medikation aussetzen kann. Es ist dabei zu bemerken, daß diese Nachwirkung am nächsten Abend vorhanden sein kann, auch wenn der Patient sich am Morgen ganz frisch gefühlt hat (Fürbringer [35]). Wagt man es nicht, mit Hilfe dieser Nachwirkung durch suggestiven Einfluß in der nachfolgenden Nacht Schlaf zu erzielen, so darf man dem Patienten keinesfalls erlauben, in späterer Stunde eines dieser stärkeren Mittel zu nehmen. Für die Einnahme in der Nacht selbst eignen sich nur die ganz leichten Mittel, die schnell zerstört werden; sie werden bei einigem Einfluß des Arztes auf seinen Patienten schon vom Nachttisch aus wirken (Erb).

Gegen die Exantheme nach Luminal und Nirvanol ist das Trinken von

Kohlensäurewässern empfohlen worden; eine Mitteilung über die Wirksamkeit dieser Maßregel ist nirgends erfolgt.

Um die spezifische Wirkung der Schlafmittel auf bestimmte Organe und Systeme abzuschwächen, sind in Analogie zu den Kombinationsnarkosen Mischungen empfohlen worden. Die Ropiteausche (697) Mischung (Stamm-lösung: Trional 1,0, Paraldehyd 2,0, Ol. amygd. 15,0 werden in geschlossenem Gefäß geschüttelt; im Wasserbad auf 60° wird die Lösung vollendet; 45,0 von dieser Stammlösung, dazu Muzilago Karragen 90,0, Kirschwasser 15,0, M.D.S. 1 Eßlöffel) enthält 0,3 Trional und 0,6 Paraldehyd, bewirkt also Schlaf mit $\frac{1}{3} + \frac{1}{5}$ der schlaferzeugenden Einzeldosis. Eine Kombination von Trional, Kodein und Phenazetin wurde schon vor 25 Jahren empfohlen, hat aber nicht die Verbreitung gefunden wie die gleiche Kombination mit 0,3 Veronal, die unter dem Namen Somnazetin und Veranazetin in den Handel kam (v. Noor-den [721]). Zahlreiche Kombinationen von sehr verschiedenem Werte sind seither fabrikmäßig hergestellt worden. Da sie sich ins Unendliche fortsetzen lassen, sind sie eine Versuchung für die Arzneimittelhersteller, sogenannte „neue Mittel“ auf den Markt zu bringen, die meist nur „neue Namen“ sind, also das Gedächtnis des Arztes be- und den Beutel des Patienten entlasten.

Gerade weil das Fehlen einer rationellen Schlaftherapie es der Industrie ermöglicht, immer neue Mittel abzusetzen, gilt es für den Arzt besonders auf der Hut zu sein. Auf dem Wiesbadener Kongreß 1914 waren alle Redner darin einig, daß sich der Schlafmittelgebrauch erheblich einschränken lasse. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß eine Reihe von Ärzten sich durch Gratissendungen von Schlafmitteln zu einem die Grenzen des Nötigen überschreitenden Gebrauche verleiten lassen; der Nutzen liegt dabei ausschließlich auf seiten der Industrie und weder auf seiten des Patienten noch des Arztes. Ganz unverständlich wird diese Handlungsweise, wenn es sich um Mittel handelt, die die Fabrik ohne Angabe der therapeutischen Dosis verschickt, also dem Arzt das Risiko überläßt. Daß solche z. T. hochdifferente Mittel ohne Angabe der Dosis freihändig verkauft werden dürfen, hat sicher viel häufiger, als in der Literatur wiedergegeben ist, zu Schädigungen geführt (Zimmermann [481]). Gegen diese nur durch eine Reform unserer Arzneimittelgesetzgebung zu behebende Veranlassung zu Nebenwirkungen ist der einzelne Arzt natürlich machtlos.

Zuletzt muß noch für das Zustandekommen von Nebenwirkungen einer Erscheinung gedacht werden, die eine Kombination von Ursachen darstellt, wie sie neuerdings von Hesse (57) für die Kalkstickstoffkrankheit experimentell untersucht wurde. Diese mit der Ermüdung und dem Schlaf Ähnlichkeit bietende Krankheit wird durch Zyanamid hervorgerufen bei solchen Individuen, die Alkoholiker sind. Es ist sehr wohl denkbar, daß fortgeschrittene Kenntnis solcher Nebenursachen uns die Vermeidung weiterer Nebenwirkungen lehren wird.

Wirkungsweise und Nebenwirkungen der einzelnen Schlafmittel.

Die Besprechung der Wirkungsweise und Nebenwirkungen erfolgt nicht in alphabetischer Anordnung, sondern, um Wiederholungen zu vermeiden, in bestimmten zusammengehörigen Gruppen. Dazu eignet sich weder die

Einteilung nach chemischer Verwandtschaft, noch nach klinischer Indikationsstellung. Die Wirkungsweise steht nicht in so engem Zusammenhang zur chemischen Konstitution, daß es innerhalb einer chemischen Gruppe — wie Faust (29) glaubt — gleichgültig sei, welches Mittel man wähle; so ist die Wirkungsweise von Sulfonal und Trional so verschieden, daß sogar die klinische Indikation nach Klein (78) und Ferguson (30) eine ganz andere ist, abgesehen von den Unterschieden der Toxizität; für Bromural und Neuronal, Veronal und Diogenal gilt ähnliches. Wollte man versuchen, nach der Indikationsstellung einzuteilen, etwa: hysterisch-neurasthenische Beschwerden, Schmerzen, psychische Erregung, motorische Erregung, so würde man in jeder Gruppe Stoffe verschiedener Konstitution vereinigt finden, z. B. bei motorischer Erregung Chloral, Amylenhydrat, Neuronal, Luminal, wobei sich noch der ungeklärte Unterschied ergäbe, daß die ersten beiden nur im Status epilepticus, die anderen hauptsächlich bei chronischem Gebrauch ihre Wirkung entfalten. Unzutreffend ist die oft geäußerte Ansicht, daß die verschiedenen obengenannten Indikationen auf quantitative Unterschiede der Schlafmittel schließen lassen; es handelt sich um qualitative Unterschiede. Die bei schweren Geisteskranken so wirksamen Angehörigen der Veronalgruppe sind z. B. bei Hysterischen in der Regel wirkungslos. Unsere Kenntnis der bei den verschiedenen Indikationsstellungen vorliegenden Erscheinungen sind zu gering, als daß sich hierauf eine scharfe Einteilung aufbauen ließe.

Am zweckmäßigsten ist es, die Wirkungsweise der Einteilung zugrunde zu legen. Von den hier in Betracht kommenden Größen sind Schnelligkeit des Einschlafens und Dauer des Schlafes leicht bestimmbar. Die Bestimmung der Schlaftiefe erfordert jedoch eine schwierige Methodik. Da diese bisher nur beim Paraldehyd angewandt wurde, fehlen exakte Vergleichsunterlagen. Weckbar ist man im künstlichen Schlaf natürlich nach jedem Schlafmittel in richtiger Dosierung. Man kann indirekt Schlüsse auf die Schlaftiefe ziehen aus den Folgen der Einnahme bei Tage, also unter Umständen, unter denen die äußeren Weckreize sehr groß sind. Schließlich kommt noch die Art des Erwachens, ob frei oder benommen, in Betracht.

Nicht alle Kombinationen, die bei einer Einteilung nach diesen Kriterien möglich wären, sind vorhanden; es zeigen sich vielmehr nur drei Haupttypen, die klar umschrieben sind, sowie ein Übergangstyp:

1. Schnelles Einschlafen, kurze Dauer, geringe Intensität, keine Nachwirkung.

2. Schnelles Einschlafen, genügende Dauer und Intensität, keine Nachwirkung.

3. Langsames Einschlafen, genügende Dauer und Intensität, Nachwirkung.

Der Übergangstyp wird durch Substanzen dargestellt, die sich von Stoffen des 3. Typs ableiten und die, da der Schlaf schnell eintritt und Nachwirkungen selten sind, in ihrer Wirkungsweise zwischen den Typen 2 und 3 stehen.

Diese Einteilung ist rein beschreibend. Wir wissen nicht, weshalb die Substanzen der ersten Typen schnell wirken — unter ihnen befinden sich sehr schlecht lösliche —, auch nicht, worin der späte Wirkungseintritt des letzten Typs begründet ist; jedenfalls hängt es nicht nur von den Resorptionsbedingungen ab, da das Veronalnatrium intravenös injiziert auch etwa erst nach einer halben Stunde wirkt (Starkenstein [725]). Die Anschauungen von

Baumann und Kast (617) sowie Morro (106), daß die Substanzen erst zerfallen müssen, um wirksam zu werden, ist durch Baum (7) widerlegt; dagegen spricht auch die große Menge unzersetzten Veronals, die im Harn ausgeschieden wird. Es kann sich also nur um Verteilungs- und Verankerungsprozesse handeln, die bei den spät wirkenden Mitteln längere Zeit in Anspruch nehmen. Die kurze Schlafdauer bei den Stoffen des ersten Typs wird gewöhnlich dadurch erklärt, daß hier nur Einschlafhemmungen beseitigt werden. Da jedoch bei erheblicher Überschreitung der therapeutischen Dosen narkoseähnliche Zustände eintreten und in Tierversuchen bei tödlichen Vergiftungen Lungenödem und Bronchopneumonien gefunden werden wie nach anderen Schlafmitteln (Airila [2]), ist ein prinzipieller Unterschied nicht vorhanden. Die kurze Dauer hängt wahrscheinlich mit der schnellen Zerstörung zusammen, die wenigstens für einen Teil dieser Substanzen nachgewiesen ist (Takeda [120]). Freilich werden auch Mittel, die die Wirkungsweise des zweiten Typs besitzen, zerstört, und zwar zum Teil nicht langsamer. Genaue Bestimmungen liegen jedoch nicht vor. Der posthypnotische Effekt beruht offenbar auf langsamer Zerstörung, bzw. Ausscheidung.

Nach den verschiedenen Typen lassen sich die Schlafmittel in vier Gruppen einteilen, von denen die 3. den Übergangstyp darstellt. Als 5. Gruppe seien die Kombinationspräparate angefügt. Es entfallen in die

1. Gruppe: Bromural, Adalin, Diogenal, Aponal, Aleudrin, Voluntal.
2. Gruppe: Paraldehyd, Amylenhydrat, Azetal, Methylal, Hypnon, Urethan, Hedonal.
3. Gruppe: Neuronal, Dormiol, Isopral, Dial, Curral, Proponal.
4. Gruppe: Chloralhydrat, Chloralamid und andere Chloralderivate, Sulfonal, Trional, Tetronal, Veronal, Luminal, Nirvanol, Somnifen.
5. Gruppe: Somnazetin, Kodeonal, Didial, Dialazetin, Phenoval, Eglatol.

Zwischen dem schnellen Einschlafen in der 1. und 2. Gruppe besteht ein praktisch wichtiger Unterschied. Die Mittel der 1. Gruppe führen zu einer dem normalen Einschlafen entsprechenden Stimmung; dies ist bei der 2. Gruppe nicht der Fall; vielmehr kann es bei Überdosierung vorkommen, daß der Kranke das Gefühl einer Narkotisierung empfindet, ohne psychisch auf den Schlaf vorbereitet zu sein. Der Kranke hat bei jenen das Gefühl, daß er einschlafen „kann“, bei diesen, daß er „muß“; daher sind nur die Mittel der 1. Gruppe als Einschlafmittel aufzufassen. Die Stoffe der 3. Gruppe sind in ihrer Einschlafwirkung nicht einheitlich; während die Verwandten des Chlorals einen allmählich sich einstellenden Schlaf bewirken, kann dieser nach den Veronalabkömmlingen dieser Gruppe so gewaltsam eintreten, daß unangenehme Störungen das Einschlafen begleiten. Wenn trotzdem diese Stoffe in einer Einzelgruppe zusammengefaßt sind, so ist dies nicht nur durch die chemische Verwandtschaft mit den in der 4. Gruppe zusammengefaßten Stoffen begründet, sondern sie haben auch das gemeinsame, daß sie gegenüber den ursprünglich bekannten Substanzen in weit geringerer Dosis wirksam sind, und daß sie außerdem in einer praktisch äußerst wichtigen Beziehung übereinstimmen; es ist dies der Mangel an Zuverlässigkeit, d. h. es besteht eine große Abhängigkeit von individuellen Schwankungen nicht nur in bezug auf die Wirkung, sondern auch auf die

Nebenwirkungen. Es finden sich zwar in jeder Gruppe mehr oder weniger zuverlässige Mittel, doch die Angehörigen der 3. Gruppe zeigen relativ viel Versager.

Die Zusammensetzung der Kombinationspräparate — Schlafmittel mit Opiumkaloiden, Antineuralgicis oder beiden — gründet sich auf ihre pharmakologische Eigenart, die die Besprechung in einer gesonderten Gruppe erfordert.

Die gewählte Einteilung befriedigt auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen, die an Intensität und Häufigkeit von der 1.—4. Gruppe aufsteigen. In der 1. Gruppe werden sie kaum beobachtet, in der 2. Gruppe beruhen sie meist auf lokalen Reizerscheinungen, die zu Übelkeit und Erbrechen führen; diese Mittel besitzen im Gegensatz zu denen der 1. Gruppe einen mehr oder weniger ausgesprochen schlechten Geschmack, der in geringerem Maße auch dem Chloralhydrat und Isopral noch zukommt. In der 3. und 4. Gruppe treten narkotische Nebenwirkungen stärker hervor und ebenso Wirkungen auf den Kreislauf (Blutdrucksenkung, Exantheme, Blutungen); bei ihnen findet sich eine Verminderung der Leistungsfähigkeit am nächsten Tage.

Die Zahl der Vergiftungen schreitet in gleicher Weise von der 1. zur 4. Gruppe fort. Tödliche Vergiftungen, die sichergestellt sind, kommen nur bei der 4. Gruppe vor. Die Stoffe der 3. sind zu wenig im Gebrauch, als daß sie zu Vergiftungen benutzt worden wären. Die Todesfälle, die den Angehörigen der 2. Gruppe zugeschrieben werden, sind sehr zweifelhaft. Die Stoffe der 1. Gruppe haben trotz häufiger Verwendung noch nie zu tödlichen Vergiftungen geführt. Todesfälle nach therapeutischen Dosen sind nur bei Substanzen der 3. und 4. Gruppe beobachtet.

Während Kumulation nur den Substanzen der 3. und 4. Gruppe eigen ist, tritt eine Abstumpfung gegenüber allen Schlafmitteln ein. Die Kumulation wird meist auf Retention zurückgeführt; Morro (689) wendet dagegen ein, daß Trional trotz seiner kumulativen Erscheinungen nicht retiniert wird; seine Versuche sind nicht nachgeprüft. Die Abstumpfung — der Ausdruck „Gewöhnung“ kann zu Verwechslung mit der Sucht führen — hängt nicht nur mit der erlernten Fähigkeit des Abbaues zusammen, sondern auch mit einer veränderten Empfindlichkeit der Zellen. Bei dem gleichen Mittel können sich verschiedene Organe verschieden verhalten: Abstumpfung gegenüber der Schlafwirkung bei Zunahme der Nebenwirkungen.

Eine statistische Tabelle über die Häufigkeit der Nebenwirkungen und die Häufigkeit der Versager würde ein falsches Bild geben; denn wie die Rosenbachschen Untersuchungen zeigen, sind beide in hohem Maße vom suggestiven Einfluß des Arztes abhängig, d. h. die einzelnen Veröffentlichungen sind durchaus nicht gleichwertig und vergleichbar. Da außerdem nur ein Bruchteil aller Schlafmittelverbraucher bekannt ist und da häufig nur die Nebenwirkungen bietenden Fälle ohne Zahlenangabe der Gesamtfälle berichtet werden, würden die harmlosen Schlafmittel, bei denen dies gerade besonders zutrifft, ungerechtfertigt häufig mit Nebenwirkungen vertreten sein.

Für alle bromhaltigen Schlafmittel sei vorweggenommen, daß ihr Bromgehalt viel zu gering ist, höchstens 40%, als daß die schlafmachende Wirkung hierauf zurückgeführt werden könnte; vielmehr wirken diese Stoffe als Molekül. Dagegen kann das aus dem bald zerfallenden Molekül freiwerdende Brom sekundär zu Bromdermatitiden Veranlassung geben bei sehr langem Gebrauch, vielleicht auch zu einer therapeutischen Bromwirkung.

I. Gruppe.

Das Bromural (Monobromisovalerianylharnstoff 0,3—0,6) hat die mildeste Wirkung. Krieger und v. d. Velden (230) drückten dies bei der Einführung mit den Worten aus, daß es sich von allen übrigen Schlafmitteln, die mehr oder weniger eine Narkose hervorrufen, grundsätzlich unterscheidet. In der Tat begünstigt es hauptsächlich das Einschlafen; stärkere Schmerzen oder Hustenanfälle während des Schlafes führen zum Erwachen, es kann jedoch durch eine unschädliche Wiederholung der Dosis wieder Schlaf hervorgerufen werden. Die Ausdrucksweise, daß es nicht „mehr oder weniger Narkose“ hervorrufe, erscheint zunächst anfechtbar; aber sie wird gerechtfertigt durch den Umstand, daß eine Steigerung der Dosis beim Menschen nicht in praktisch bedeutsamer Weise zu einer Wirkungssteigerung führt. Es ist dies durch eine außerordentlich schnell vor sich gehende Zerstörung des Moleküls erklärlich; die Zerstörung findet hauptsächlich in der Leber statt, im Gehirn nur in geringem Umfange (Takeda [135]). Die Zerstörung geht so schnell vor sich, daß während des größten Teils der Narkose der Gesamtbromgehalt des Gehirns geringer ist als der der Leber (Redonnet [116]). Der Schluß Redonnets, daß deswegen eine besondere Empfindlichkeit des Gehirns vorliege im Gegensatz zu Chloroform und Äther, die ihre höchste Konzentration im Gehirn erreichen, erscheint deswegen nicht zwingend, weil er das ätherlösliche Brom nicht besonders bestimmt hat, sondern zerstörtes und unzerstörtes auf Grund seiner Versuche nicht trennen kann. Vermutlich ist die giftzerstörende Wirkung der Menschenleber noch größer als die der Tiere, da sich wohl bei den Tieren, aber nicht beim Menschen durch Bromural eine Narkose erzielen läßt. Die Tiernarkose bietet die typischen Atem- und Kreislaufveränderungen der übrigen Narkotika (Airila [2]); Erbrechen und Erregungszustände treten jedoch nicht ein (Sollmann und Hatcher [130]). Diese Eigenschaften des Bromurals erklären es, daß beim Menschen keinerlei Nebenwirkungen auftreten, abgesehen von dem sehr seltenen Bromoderm (Barabas [226], Zetlin [235], Giorgio [228a]) und einer einmal beobachteten diuretischen Wirkung bei einem Kranken mit Leberzirrhose (Runck [233]). Für das Bromural sind zahlreiche Nebenindikationen aufgestellt worden, von denen nur die Seekrankheit (Hoffmann [229]) erwähnt sei als schwerste Störung, die in das Bereich seiner Wirksamkeit fallen soll.

Das Adalin (Bromdiäthylazetylharnstoff 0,75—1,5) bestand noch nicht, als Krieger und v. d. Velden die oben zitierte Sonderstellung für das Bromural beanspruchten. Es hat den Bromuralgebrauch stark zurückgedrängt und gilt heute als bestes Einschlafmittel beim Menschen trotz der schlechten Resorptionsbedingungen, die Impens (173) auf Grund seiner Tierversuche annahm. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teile als anorganisches Brom (Impens [174]). Daß es nicht so harmlos ist wie das Bromural, geht schon aus dem Vorkommen von Vergiftungen hervor. Der Erfolg tritt nicht schneller ein als beim Bromural; es ist eine größere Dosis erforderlich, aber die Wirkung ist intensiver und sicherer, was bei seiner immerhin großen Harmlosigkeit einen erheblichen Vorzug bedeutet. Die Beruhigung ist mit einer gewissen Euphorie verbunden; hierauf gründet sich seine Empfehlung bei Erregungen mit depressiver und ängstlicher Tönung (König [176]), z. B. nach Unfällen und Verwundungen (Burchardt [160])

und bei Katergefühlen nach Exzessen aller Art; in allen diesen Fällen vermag es in der Regel Schlaf herbeizuführen; bei stärkeren Erregungen versagt es jedoch (Hirschfeld [169]), ebenso bei starken motorischen Erregungen (König [176]), Hirschfeld [169]), während es bei den leichten Formen motorischer Erregung immerhin wirksamer sein soll als bei halluzinatorischer Erregung. Bei Hysterie ist es wirkungslos (Fröhlich, Lowinsky [179]). Hoppe und Seegers (171) empfahlen es in alkalischer Lösung (Adalin 1,0, nNaOH 8,0, Aq. dest. ad 100,0) und wollen bei rektaler Anwendung sogar Erfolge im Status epilepticus gesehen haben. Auf die Entgegnung von Impens (174), daß das Molekül dabei zerstört wird unter Brom- und NH_3 -Abscheidung, erfolgte ihrerseits keine Antwort; es hat sich wahrscheinlich um einen Zufallserfolg gehandelt. Als Sedativum wird es in Dosen von 0,3–0,5 verabreicht; vor einer Verabreichung von 1,0 in der Sprechstunde wird von Singer (187) gewarnt. Nach dieser Dosis ist man bei älteren Leuten vor einer unangenehmen Benommenheit am nächsten Tage nicht sicher. Fürbringer (27) beobachtete in seltenen Fällen leichte Benommenheit am Morgen oder am nächsten Nachmittag und quälenden Pruritus, Walter (189) ein Bromoderm. Gregor (43) und Lorenz (178) beobachteten Herzklopfen und Extrasystolen, Gregor stellte experimentell ein Adalinbedürfnis fest. Von besonderen Indikationen seien Kopfschmerzen der Nephritiker (Ebstein [162]) und Augenzittern der Bergleute (Ohm [181]) erwähnt.

Das Aleudrin (Karbaminsäureester des α -Dichlorisopropylalkohols 1,0 bis 3,0) enthält nur zwei Chloratome, woraus eine geringere Schädlichkeit abgeleitet wird (Maas [197]). Nach den Tierversuchen darf es jedoch nicht als so unschädlich angesehen werden, wie es die bisherigen, nur geringen Erfahrungen am Menschen erscheinen lassen. Wenn auch bei Silberfischen die tödliche Dosis das 26fache der narkotischen Wirkung betrug, so ist der Tod eines Hundes an Bronchopneumonie doch ein genügender Hinweis auf eine stärkere gefäßschädigende Wirkung. Die Blutdruckuntersuchungen am Tiere sind nach vorheriger Äthernarkose vorgenommen und also nicht als rein anzusehen (Maas). Systematische Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor.

Der Schlaf tritt im Verlauf einer halben Stunde ein; das Erwachen ist frei. Auch bei Schmerzen erweist es sich als wirksam (Johannessohn [196], Burchard [192], Schlehahn [198], Topp [199]). Burchard (192) nennt als schlafherzeugende Dosis 1,0, gab aber beruflich Tätigen 3 mal 1,5 am Tage, sei es zur Beruhigung, sei es zur Schmerzstillung, und hebt hervor, daß die Leistung dabei nicht beeinträchtigt wird. Dies läßt trotz abgeschwächter Wirkung der Schlafmittel am Tage darauf schließen, daß bei der Einschlafwirkung suggestive Momente doch eine erhebliche Wirkung spielen. Bei Schmerzen erzeugt es nach Burchard ein gewisses Objektivierungsgefühl. Es ist auch bei erregten Geisteskranken versucht worden (Becker [190], Flamm [193], Gutowitz [194]), hat sich aber nicht als zuverlässig erwiesen. Brückner (191) in der Goldscheiderschen Klinik fand es nur bei Nervösen wirksam und konnte weder bei Erregten noch bei stärkeren Schmerzen eine deutliche Wirkung feststellen. Nebenwirkungen sind nicht bekannt, auch nicht nach 3,0 (Maas [197], Gutowitz [194]); während Becker (190) angibt, daß man die gleiche Dosis weitergeben muß, fand Gutowitz (194) eine Nachwirkung für die nächste Nacht. Diese würde natürlich einen Nachteil bedeuten bei einem Einschlafmittel.

Da wir wirksame und unschädliche Einschlafmittel besitzen, ist für ein chlorhaltiges Einschlafmittel mit der Möglichkeit einer Kreislaufschädigung kein Bedarf vorhanden.

Das Diagonal (Dibrompropyldiäthylbarbitursäure 0,5—1,5) hat sich bei Tierexperimenten und am Menschen als unschädlich erwiesen (Heinz [348]). Schon Heinz empfiehlt es hauptsächlich als Sedativum, da es als Schlafmittel häufig versage; nach Mörchen (351) ist es überhaupt kein Hypnotikum, aber ein vorzügliches Sedativum, so daß bei Neurasthenikern eine Schlafwirkung eintrete. Bei Geisteskranken muß zur Beruhigung 3—4 mal 1,0 gegeben werden (Küstner [350] und Budjoso [347]); bei diesen Dosen ist auch am nächsten Tage noch Müdigkeit nachweisbar. Da es kumuliert, kann man allmählich mit der Dosis heruntergehen. Als Nebenwirkung wird nur Obstipation und gesteigerte Diurese angegeben (Strehlow [352], Küster [350]). Die Nachwirkung, die allein die Verwandtschaft mit der Diäthylbarbitursäure verrät, macht es für die Allgemeinpraxis ungeeignet, während sie in Anstalten unter Umständen einen gewissen Vorteil bedeuten kann.

Das Aponal (Karbaminsäureester des tertiären Amylalkohols 1,0—2,0) ist von Huber (221) als mildes Hypnotikum eingeführt worden. Obwohl es schlechter löslich ist als Amylenhydrat, tritt die Wirkung manchmal schon nach 5 Minuten, meist nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde ein. Ein posthypnotischer Effekt ist nach Huber und Ollendorf (223) nicht vorhanden, kommt aber nach Buttermilch (221) schon bei Gaben von 0,5—1,0, wenn auch selten vor. Während es in Tierversuchen weniger erregend zu sein schien als Amylenhydrat (Huber [221]), sind bei Menschen nach 3,0 (Huber) rauschartige Zustände und Bettflucht beobachtet worden. Ein Kranker Herzbergs (220), dem eine Dosis von 4,0 verabreicht war, zeigte diese Erscheinung freilich nicht. Die Simonsteinschen (224) Angaben machen eine Abstumpfung wahrscheinlich. Obwohl Kürbitz (222) mit seinen Erfolgen bei Geisteskranken zufrieden ist, scheint das Mittel nicht brauchbar. Ein schwachwirkendes Mittel mit posthypnotischem Effekt, das mit der notwendigen Steigerung der Dosis zu Erregungszuständen führen kann, stellt keine Bereicherung unseres Arzneischatzes dar. Der posthypnotische Effekt erklärt sich dadurch, daß die tertiären Alkohole im Organismus verhältnismäßig schwer verbrannt werden.

Das Voluntal — Trichloräthylurethan — 0,5 bei Frauen, 1,0 bei Männern, in Ausnahmefällen bis 3,0, wird von allen Untersuchern gelobt. Aus den Tierexperimenten (Straub [856]) geht hervor, daß es als Molekül wirkt und nicht durch Zerfall in Chloralhydrat und Urethan, die es an narkotischer Wirksamkeit bei Kaulquappen weit übertrifft. Aus zwei Umständen wird in den Tierexperimenten seine geringere Schädlichkeit gegenüber dem Chloralhydrat abgeleitet: 1. Die Narkose mit einer viel höheren Konzentration als der zur Erzielung der Reflexlosigkeit notwendigen Grenzkonzentration ist reversibel im Gegensatz zum Chloralhydrat; 2. die zur Erzeugung eines 1—2stündigen tiefen Schlafes notwendige Menge ist bei intravenöser Injektion von Voluntal halb so groß als von Chloralhydrat (Kaninchen); daraus dürfe man schließen, daß ceteris paribus auch die sonstigen, nicht narkotischen, also schädlichen chemischen Nebenwirkungen bei Voluntal geringer seien als bei Chloralhydrat. Das Voluntal hat sich in der Tat bei klinischer Prüfung als harmlos erwiesen; trotzdem ist es kein Kampf um Nichtigkeiten, wenn diese experimentelle Schlußziehung

abgelehnt wird. „Ceteris paribus“ schränkt zwar die Allgemeingültigkeit dieses Schlusses sofort ein. Er gilt z. B. nicht für das Urethan, das nach dieser Versuchsanordnung fünfmal so gefährlich sein würde als das Chloralhydrat, was den ersten Untersuchungen Schmiedebergs und allen Tiererfahrungen widerspricht. Also bewiesen ist nicht die Harmlosigkeit des Voluntals, sondern nur, daß diese Versuchsanordnung ungeeignet ist, uns über Harmlosigkeit und Gefährlichkeit Aufschluß zu geben. Soll sich die Vergleichbarkeit nur auf chemisch verwandte Stoffe beziehen, so ist zu sagen, daß eine geringere Toxizität als des Chloralhydrats noch keinerlei Garantie bietet.

Das Volantal wird im Organismus völlig verbrannt, schädliche Endprodukte und Schwierigkeiten ihrer Elimination sind nicht zu befürchten. Den Blutdruck senkt es im Tierexperiment in gleichem Grade wie Chloralhydrat. Zu einer Muskelstarre führt es am Froschherzen nicht, die Herzwirkung des Chloralhydrats ist also nicht zu erwarten. Ob die beiden praktisch wichtigeren Nebenwirkungen des Chloralhydrats, die Magendarmschädigung und der toxische Eiweißzerfall nach längerem Gebrauch dem Volantal abgehen, wurde leider nicht untersucht.

Während es nach den Tierexperimenten ein Einschlafmittel zu sein schien, fand der erste klinische Untersucher Hauptmann (856), freilich an Geisteskranken, daß die Wirkung erst nach 1—2 Stunden einträte. Spätere Untersucher bezeichnen es jedoch als Einschlafmittel. Nachwirkungen und Nebenwirkungen fehlen nach allgemeinem Urteil. Denn dem Übelfinden bei Psychopathen (Hanse [850]) dürfte keine Bedeutung zukommen, und das Erbrechen in einem eigenen Falle könnte Zufall sein. Es versagt bei Schmerzen und akuten Infekten (Unger, Ebstein [855, 849]), nach eigener Erfahrung in drei Fällen von schwerer endokriner Störung, wogegen es sich Ebstein bei Basedow bewährt hat. Selbst in Irrenanstalten hat es auf der Unruhigenabteilung gute Dienste getan (Hauptmann, Hanse). Besonders geeignet ist es bei Neurosen (Tietze, Hirschfeld [854, 851]) und alten Leuten (Schuh [853]); eine alte Frau vertrug ohne Schädigung 3,0 täglich drei Tage lang. Auch refracta dosi leistet bei Neurasthenie gute Dienste (Hirschfeld). In einem Falle von chronischer Nephritis und einem anderen von fortgeschrittener Sklerose traten äußerst unangenehme Beklemmungsgefühle sowie statt des Schlafes rauschartige Erregungszustände auf (mündliche Mitteilung des Herrn Dr. Eskuchen, Altona). In ähnlichen Fällen wurden die ersten Nebenwirkungen des Chloralhydrats beobachtet, was zur Vorsicht bei solchen Zuständen mahnt.

II. Gruppe.

Das Paraldehyd (3,0—5,0! pro dosi, bis 10,0 pro die) wurde von Cervello (20) als erstes nicht chlorhaltiges Schlafmittel eingeführt. In der Praxis wird es in Deutschland wenig, in England mehr benutzt; in psychiatrischen Fällen wird es von Bumke (535) als bestes Schlafmittel 1902 bezeichnet. Dies Urteil schließt fünf wesentliche Vorzüge ein: 1. schnelle Wirkung (5—10 Minuten); 2. genügende Tiefe (etwa Verdreifachung der Nachmittagschlafentiefe, Michelson [104]); 3. genügende Dauer (7—8 Stunden); 4. Zuverlässigkeit (92% Erfolge Morselli, 90% Langreuter [547]), andere 80%); 5. Unschädlichkeit bei längerem Gebrauch. Dazu käme als 6. Vorzug die für die Praxis wichtige

Eigenschaft, daß die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen fast nicht beeinträchtigt ist (Gregor [44]).

Die tierexperimentell festgestellte geringe Einwirkung auf Kreislauf und Atmung hat sich am Menschen bestätigt; Stewarts (565a) Herzkranker vertrug 13,6. Bruce (16) fand nach Paraldehyd in der Regel Blutdrucksenkung, bei Fällen mit abnorm niedrigem Blutdruck jedoch eine Steigerung. Nur Rolleston (564) berichtet über einen Kollaps bei Herzdilatation mit Emphysem und Bronchitis. Die Befürchtung Fröhners (538), der bei Pferden Methämoglobinurie, bei Hunden Poikilozytose feststellte, hat sich für die Anwendung am Menschen als grundlos gezeigt. Wieweit die Bedenken Loebs (548), daß bei Menschen arteriosklerotische Veränderungen auftreten könnten, wie er sie in Kaninchenversuchen fand, berechtigt sind, ließe sich nur durch große Versuchsreihen beweisen. Die tierexperimentell gefundene Gewichtsabnahme bei chronischem Gebrauch (Waser [142]) ist nur in einzelnen Fällen von jahrelanger Anwendung hoher Dosen — 40,0 und mehr — oder in Verbindung mit Morphinismus beim Menschen beobachtet worden. Nach therapeutischen Dosen tritt sie auch bei monatelangem Gebrauch nicht ein.

Die Nebenwirkungen beruhen in der Hauptsache auf lokaler Reizung: Aufstoßen, Nausea und Erbrechen, die jedoch sehr selten auftreten (v. Noorden [557], Langreuter [547], Leech [92]), manchmal Stuhlbeschleunigung (Gordon [541]); Gefühl von Trockenheit und Durst werden noch seltener angegeben (Morselli). Während Bumke (535) keine Kontraindikationen kennt, werden von anderen schwere Magen- und Darmstörungen und Kehlkopfgeschwüre als solche angegeben (v. Noorden [557]), wohl auch wegen der lokalen Reizung. Ein Exanthem ist nur einmal beobachtet worden (Sommer [565]). Da das Paraldehyd mit der Atemluft durch die Lungen ausgeschieden wird, findet sich gelegentlich in der Literatur eine Warnung vor der Anwendung bei Lungenkrankheiten. Belege für diese Warnung lassen sich jedoch nicht finden. Goldscheider (46) gab es ohne Schaden bei Pneumonikern, Gordon (541) auch bei Phthisikern. In England erfreut es sich gerade bei Lungenkrankheiten, Bronchitis, Asthma und jeglicher Form von Dyspnoe besonderer Beliebtheit (Mackie [554, 555], Hearder [542], Shoemaker, Mc Gregor [552], Barnes [531a]); bei dieser Indikation war umgekehrt die Ausscheidung durch die Lungen der Grund, der dazu veranlaßte, das Mittel bei derartigen Zuständen anzuwenden. Erwiesen ist freilich nicht, daß das Paraldehyd wegen seiner Ausscheidungsstelle in dieser Beziehung Vorzüge vor anderen Schlafmitteln besitzt.

Da also zu den eingangs aufgeführten Vorzügen des Paraldehyds die Seltenheit und Geringfügigkeit der Nebenwirkung hinzukommt, kann die geringe Verbreitung nur in äußeren Umständen liegen. Es sind dies der brennende Geschmack und der knoblauchartige Geruch. Zur Verbesserung des Geschmacks kann süßer Tee dienen (Bumke [535]). Wird dieser jedoch zu heiß genommen, so tritt der Geruch stärker hervor. Am besten nimmt man es in körperwarmer Flüssigkeit — Paraldehyd löst sich bei dieser schlechter als bei Zimmertemperatur —, wählt die Verdünnung etwa 5%ig und setzt zur Verbesserung der Löslichkeit noch etwas Alkohol hinzu (Hearder [542]), am besten in Form der Tct. Aurantii als Geschmackskorrigens. Bei rektaler Anwendung ist die doppelte Menge zu nehmen. Schwerer ist der Geruch zu bekämpfen, der der Atemluft manchmal noch am nächsten Tage anhftet. Doch ist

dies nach eigenen Beobachtungen und nach Berichten über Paraldehydvergiftungen (532), bei denen sogar der Geruch fehlen kann, nicht immer der Fall; er scheint bei mehrtägigem Gebrauch häufiger aufzutreten. Der Angabe Kleins (78), daß der Appetit hierdurch verschlechtert wird, stehen andere Angaben über Hebung des Appetits (Benda [533], Peretti [559]) gegenüber. Daß beide Unannehmlichkeiten überwindbar sind, beweist der Umstand, daß es auch bei Damen der Praxis aurea angewandt wurde (Laehr sen. [546]), wozu freilich eine überdurchschnittliche ärztliche Autorität nötig sein mag.

Nach der Einnahme kann eine leichte Kongestion eintreten, manchmal mit Geh- und Spracherschwerung (Mc Gregor [552], Langreuter [547]), was bei der schnellen Wirkung erklärlich ist. Erregung haben Gordon (541), Leech (92) und Bumke (535) nie beobachtet; erzwungen wird der Schlaf bei Tage erst durch Dosen von 4,0—8,0 (Leech [92]), abends genügen meist 3,0; während Klein (78) dem Paraldehyd eine sedative Wirkung abspricht, tritt nach Langreuter (547) Beruhigung auch ohne Schlaf ein. Die Pupillen sollen etwas weniger eng sein als im natürlichen Schlaf. Während einige Autoren (Probst [114]) ziemlich rasche Abstumpfung beobachteten, der man durch Steigerung der Dosis oder besser durch Aussetzen und Wechsel begegnen kann, wird diese Abstumpfung von zwei guten Kennern (Bumke [535] und Gordon [541]) bestritten.

Besonders bewährt hat sich das Paraldehyd bei hysterischen Zuständen, bei seniler Demenz mit Erregung (Bumke), bei denen es vor den stärker wirkenden Barbitursäure- und Sulfonpräparaten den Vorzug verdient, da diese häufiger versagen. Zur Behandlung motorischer Erregungszustände, Eklampsie (Schüller) und Chorea besitzen wir jetzt bessere Mittel; bei Paralysis agitans wurde es wirksam gefunden (Penzoldt [112]). Seine Wirkung bei Strychninvergiftung ist am Menschen noch nicht sichergestellt. Bei den Kopfschmerzen Nierenkranker ist es zwar wirksam (Goodhaart [539]); aber das geschmacklose Adalin ist dort vorzuziehen, wo der Preis keine Rolle spielt (1:20). Da Gordon im Urin gelegentlich Paraldehyd fand, wandte er es auch bei Blasenbeschwerden an und erzielte dadurch Linderung, eine Indikation, die wohl auch nur gelegentlich in Betracht kommt. Von Jastrowitz (175) wird es beim Hautjucken Ikterischer empfohlen; hiervon wird man schon eher Gebrauch machen, da die anderen Schlafmittel Juckreiz hervorzubringen oder zu verschlimmern pflegen (Becker [8]).

Das in die gleiche chemische Gruppe gehörige Amylenhydrat (2,0—4,0! pro dosi, bis 8,0! pro die) gleicht dem Paraldehyd in Geschmack, Schnelligkeit und Zuverlässigkeit der Wirkung. Bei der Einführung (v. Mering [212]) wurden ihm auf Grund von Tierexperimenten gewisse Vorzüge vor dem Paraldehyd zugesprochen, die sich jedoch weder bei Nachprüfung der Tierexperimente noch bei der klinischen Beobachtung bestätigten. Im Gegenteil sind Rausch und Aufregungszustände bei Tieren und Menschen stärker ausgesprochen als nach Paraldehyd (Harnack und Meyer [206]), klinisch: Gürtler [204], Avellis [201], Laves [213] in einem Viertel der Fälle). Die Blutdruckwirkung ist beträchtlicher, die Pulshöhe sinkt beim Menschen (Harnack [206]). Unregelmäßige und verlangsamte Atmung beim Erwachen stellte Vivante an sich selbst fest. Amylenhydrat ruft eine recht erhebliche Temperatursenkung hervor, bis 11° beim Kaninchen; beim Menschen war die

Temperatur um 5 Uhr nachmittags um $0,5^{\circ}$ niedriger als mittags (Harnack und Meyer [206]). Auch die reizende Wirkung auf die Schleimhaut des Magendarmkanals ist eher größer; es reizt auch den gesunden Magen (Avellis [201]); der Geschmack soll sich auch bei rektaler Anwendung bemerkbar machen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erregungszustände, seltener Übelsein oder Erbrechen (Brie [203]), starke Schweiß (Scharschmid [217]), bei längerem Gebrauch Appetitmangel und Schwindel (Jastrowitz [75]). Abstumpfung besteht (Willcox [151]).

In zwei Punkten nimmt es eine Sonderstellung ein: Es ist eiweißsparend (Preiser [216]), indem es die Oxydation herabsetzt (Harnack und Remertz [207]), und entfaltet bei gewissen motorischen Erregungszuständen eine besonders kräftige Wirkung. Von Wildermuth (218) und Naecke (214) gegen Epilepsie empfohlen, hat es sich insofern nicht bewährt, als nach Aussetzen des Mittels Unruhe, Verwirrungszustände sowie gehäufte Anfälle auftreten (Umpfenbach [217a]). Nur zur Bekämpfung des Status epilepticus ist es geeignet. Die Einschränkung der Urinmenge bei Diabetes insipidus (Brackmann [202]) hört mit dem Aussetzen auf.

Das verwandte, auch von v. Mering (158) eingeführte Azetal (Äthyliden-diäthyläther 10,0—12,0) hat zwar ganz gute Erfolge gegeben, 78% (Langreuter [156]); aber alle späteren Untersucher heben seinen furchtbaren Geschmack und Geruch hervor, so daß man es höchstens Trinkern zumuten könnte (Eickholt [27]); als Nebenwirkungen sind beobachtet: Übelkeit, Brechreiz (Hiller [155]), gastrische Störungen (Brie [202]), posthypnotischer Effekt (Hiller), Benommenheit und Dysurie (Langreuter), ein Exanthem (Leubuscher [157]), Konjunktivitis (Mering [158]).

Das Methylal (Methylendimethyläther 1,0—5,0) hat sich ebensowenig einbürgern können, freilich aus anderen Gründen; es wirkt noch schwächer als Urethan, führt tags nie zu Schlaf; der Nachtschlaf ist kurz; Versager sind häufig (Willcox [151], Leech [92]). Es ist das bestlösliche Mittel dieser Gruppe und wurde auch zu subkutanen Injektionen verwendet.

Das Hypnon (Azetophenon) ist eine ölige Flüssigkeit, von der nach Dujardin-Beaumez (403) einige Tropfen genügen sollen. Nach Cranston (711) ist es jedoch unzuverlässig in Dosen bis 0,4; nach Hirt (405), Mairet und Comebale (406), Rottenbiller (407) ist es bis zu 60 Tropfen wirkungslos. Es reizt lokal stark, führte zu Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen (Rottenbiller und Schüder [408]). Nach Seifert (409) dringt der schlechte Geschmack sogar durch Gelatinekapseln.

Das Urethan (1,0—2,0) schien nach den Tierversuchen (Schmiedeberg [125]) wegen seiner Unschädlichkeit und der Sicherheit der Wirkung ein ideales Schlafmittel. Aber nur die ersten Beobachtungen am Menschen fielen günstig aus. Das Fehlen von Nebenwirkungen bestätigte sich zwar bis auf wenige Ausnahmen, bei denen die Deutung als Nebenwirkung zudem fraglich ist — Erbrechen (Sticker [716], Sieveking [715], Cranston [711]), rauschartige Erscheinungen (Sieveking [715]). Aber es zeigte sich bald, daß beim Erwachsenen auch die Hauptwirkung in der Mehrzahl der Fälle fehlte. Sie ist mit einiger Sicherheit zu erzielen bei Dosen, die zu Trunkenheit führen, ca. 8,0 (Leech [92]). Bei Kindern ist es wirksamer, aber dafür nicht frei von Nebenwirkungen — bedrohliches Erbrechen und starke Gewichtstürze

(Eckstein und Rominger [26]). Für Erwachsene wird Appetitmangel und Erbrechen bei längerem Gebrauch von Gordon (713) angegeben.

Das Hedonal (Methylpropylkarbinolurethan 1,0—2,0—5,0) zeigte sich in den Tierversuchen als kräftiges Narkotikum ohne Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf; nur eine Vermehrung der Harnmenge beim Hunde wurde bemerkt (Dreser [377]). Das Fehlen bedrohlicher Nebenwirkungen bestätigte sich am Menschen; doch entsprach die Wirkungsweise, was Zuverlässigkeit und Stärke anbetrifft, nicht den Erwartungen. Der Wirkungseintritt gleicht dem des Paraldehyds. Wenn es bei Tage eingenommen wird, tritt nach einigen Minuten (Arndt [372]), höchstens nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde (Müller [389]) lebhaftes Schlafbedürfnis mit Augenflimmern, Doppelsehen, Schwindel und Unsicherheit ein; ebenso wie beim Paraldehyd in gleichen Dosen (Leech [92]) läßt sich dieses Schlafbedürfnis überwinden. Die Schlafintensität ist jedoch bei den üblichen Dosen erheblich geringer. Es genügen leichte Reize, wie Husten und Schmerzen, um Erwachen herbeizuführen. Die Schlafdauer schwankt zwischen 2 und 9 Stunden (Arndt [372]), 4—9 Stunden (Schüller [396] und Schuster [397]). Das Erwachen ist in der Regel frei. Benedict (379) und de Moor (388) beobachteten Schlafsucht am folgenden Tage bei schwächlichen Patienten, Nawratzki und Arndt (390) bei Alkoholikern einen posthypnotischen Effekt. Sonst wird dieser nur sehr selten angegeben (Ennen [378], Hepner [389], Müller [389]). Erregung und Rauschsymptome sah Müller (389), eine Steigerung der Erregung Wedekind (400). Mit Ausnahme von Schlüter (395), der auch bei Erregung Erfolge sah, werden Versager bei erregten Kranken berichtet (Benedict [374], Crocq [376], Müller [389], Neu [391], Nawratzki und Arndt [390]). Es eignet sich nach dem allgemeinen Urteil nur für leichte Fälle, weshalb von Eulenburg (379) und Raimann (392) Kombination mit anderen Schlafmitteln, von Benedict (374) Kombination mit Antineuralgizis empfohlen wird. Diese Angaben beziehen sich auf die meist üblichen Dosen bis zu 3,0; höhere Dosen sind selten gegeben worden. Daß ihnen eine stärkere Wirkung zuzusprechen ist, geht aus den Erfolgen Schlüters (395) und Haberkants (382) bei Geisteskranken hervor; doch sind höhere Dosen nach den Erfahrungen, die Lederer (385) bei 8,0 machte, nicht empfehlenswert.

Außerdem stehen dem Gebrauch des Hedonals einige Eigenschaften entgegen, die nicht als Nebenwirkungen, sondern als Nebenerscheinungen anzusehen sind: der schlechte Geschmack, das große spezifische Volumen und die geringe Wasserlöslichkeit. Diese erschweren die Einnahme. Kognak und Marsala, die als Lösungsmittel empfohlen sind, kommen heute nicht in Betracht; die Einnahme in Oblaten (Hepner [384]) scheidet an dem großen Volumen. Der unangenehme Geschmack führt in einer Reihe von Fällen zu ausgesprochenem Ekel, der bei längerem Gebrauch sogar ansteigt. Mit den der ganzen Gruppe eigentümlichen Reizerscheinungen im Magen hängt das lästige Aufstoßen zusammen, das gleich nach der Einnahme oder am nächsten Morgen eintreten kann (Nawratzki und Arndt [390], Schüller [396], Müller [389]), ebenso das Erbrechen (Hepner [384], Menz [387], Nawratzki und Arndt [390]). Sonst sind, abgesehen von der diuretischen Wirkung, die übrigens von den meisten Beobachtern nicht gesehen wurde und den Schlaf höchstens bei Neurasthenikern stört (Eulenburg [379], Lenz [386] und Tendlaw [398]), Nebenwirkungen nicht beobachtet worden. Nur Borel (zit. 389) erwähnt eine

Albuminurie. Eckstein und Rominger (25) empfehlen das Hedonal bei Kindern als unschädliches, freilich nicht absolut sicheres Schlafmittel. Sie beobachteten das Aufstoßen fast stets bei oraler Verabreichung, aber nur einmal bei rektaler, die sich also empfehlen dürfte. Der Vorzug des Hedonals liegt nach ihren Untersuchungen darin, daß es die Atmung weit weniger schädigt als die übrigen Schlafmittel. Immerhin führte es unter 21 Fällen einmal zu einem kurzen Atemstillstand und einmal zu Kollaps und zu Temperaturerniedrigung auf 35,5 ohne Beeinträchtigung der Atmung. Sie stützen ihre Ansicht darauf, daß das Hedonal nie zu der dem Atemstillstand sonst vorangehenden Reizatemung führt, die sie nach anderen Schlafmitteln beobachteten. Nach den Erfahrungen der intravenösen Hedonalnarkose (Fedoroff, Burkhardt [375], Page [393], Upcott und Evans [399]) — 0,75%ige Lösung — ist der Schluß nicht berechtigt; nach Barrington-Ward (373) ist der plötzlich, ohne warnende Vorboten eintretende Atemstillstand charakteristisch ¹⁾. Todesfälle sind hiernach gerade bei Kindern beobachtet worden, so daß Vorsicht geboten ist. Die intravenöse Narkose unterscheidet sich freilich von der Schlafmittelwirkung dadurch, daß ihr eine sehr lange Nachwirkung zukommt und daß Erregungszustände nicht selten beobachtet werden.

Die geringe Dauer und Tiefe der Narkose erlaubt nicht, das Hedonal den Einschlafmitteln zuzurechnen; es fehlt ihm die diesen eigentümliche sedative Wirkung. Der Wirkungseintritt stimmt zu den Mitteln der 2. Gruppe, ebenso die Möglichkeit einer Narkose am Menschen. Es ist als ein wegen seiner schwachen Wirkung wenig brauchbares Mitglied der Paraldehydgruppe anzusehen.

III. Gruppe.

Das Neuronal (Bromdiäthylazetamid 0,5—2,0) teilt mit den bisher genannten Mitteln 1. den schlechten Geschmack, 2. den schnellen Schlafeintritt — Willcox (151a) spricht von einer sleeplike intoxication —, der also nichts mit dem allmählichen Einschlafen der chemischen Verwandten Adalin und Bromural gemein hat, 3. das Fehlen stärkerer Nebenwirkungen insonderheit solcher, die den Kreislauf betreffen (Fuchs und Schultze [487]).

Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit und Erbrechen (Schulze [491]), Euler [486], Becker [482], Stroux [494], Rixen [490], Siebert [493], Seige [492], Heinicke [489]). Dieses hängt vermutlich mit dem mentholartigen Geschmack zusammen; durch Nachtrinken warmen Wassers läßt sich dieser Reiz günstig beeinflussen. Gelegentlich tritt eine Pulsbeschleunigung auf (Stroux [494], Seige [492]), die aber das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt. Von Hauterscheinungen wurde nur einmal eine Urtikaria beobachtet (Schulze [49]). Die bedrohlichste Erscheinung, die eingetreten ist, war Apathie und Somnolenz bei einem Schwertuberkulösen (Bleibtreu [483]); denn bei dem schweren dysenterie-ähnlichen Darmleiden, an dem ein Kranker Weifenbachs (495) starb, handelte es sich um eine kleine Hausepidemie; die Albuminurie soll nach Aussetzen besser geworden sein.

Das Neuronal hat nicht nur eine sedative Wirkung (menstruelle Störungen,

¹⁾ Anm. bei Korrektur. Obwohl Eckstein und Rominger einen ähnlichen Fall beobachteten, und in etwa 10% ihrer Fälle schwere Störungen auftraten, nennt Rominger das Hedonal „nahezu ungefährlich“ (Klin. Wochenschr. 1922. S. 1952).

Rixen [490]; klimakterische Beschwerden, Seige [492]), sondern eine erhebliche narkotische Wirkung, die seine Anwendung bei Erregungszuständen psychischer und motorischer Art ermöglicht. Vor Einführung des Luminals ist es bei Chorea minor und Epilepsie im Gebrauch gewesen (Bumke [484], Stroux [494], Bleibtreu [483]). Nur Gerlach (488) sah keinen Erfolg. Ein posthypnotischer Effekt wird gelegentlich beobachtet. Es können sogar Gehstörungen auftreten (Euler [486]). Die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen ist deutlich herabgesetzt, aber weniger stark als beim Veronal (Gregor [47]); es wird also besser bei Patienten, die ihrem Berufe nachgehen, vermieden. Vom Veronal und anderen ähnlich wirkenden Mitteln unterscheidet es sich vorteilhaft dadurch, daß von einer Steigerung über 2,0 eine Erhöhung der Wirkung nicht zu erwarten ist. Dementsprechend sind auch bei höheren als therapeutischen Gaben keine bedrohlichen Erscheinungen bekannt geworden. Als Nachteil des Neuronal wird die individuelle Schwankung seiner Wirkung angegeben. Seige (492) sah Versager bei seniler Demenz. Nach Bumke (484) stehen ausgezeichnete Erfolge ungeklärten Versagern gegenüber. Während von Heinike, Euler und Stroux eine Abnahme der Wirkung gefunden wurde, wird dies von Ziehen (153) und Seige (492) bestritten. In den Fällen, in denen das Veronal versagt und in denen es heute üblich ist, das Luminal anzuwenden, wird auch das Neuronal angebracht sein. Es steht dem Luminal an Zuverlässigkeit nicht nach und hat vor ihm die schnelle Wirkung voraus, die für einen Kranken, der schon einen Versager erlebt hat, nicht nur eine Annehmlichkeit bedeutet, sondern auch das Aufkommen einer Erregung durch langes Warten verhindert.

Das Proponal (Dipropylbarbitursäure 0,3—0,5), als Pulver oder besser in heißem Wasser verabreicht, zeigt eine beträchtlich andere Wirkungsweise als das verwandte Veronal, was gegenüber der üblichen Darstellung hervorgehoben werden muß: schneller Wirkungseintritt in 10—15 Minuten (Lilienfeld); der posthypnotische Effekt fehlt nach Römheld (578) und soll nach Kalischer (575), Stiefler (580) und Bumke (572) geringer sein; eine Abstumpfung bei längerem Gebrauch wird allgemein angegeben, sie tritt nach Mörchen (577) schon am dritten Tage auf. Nicht völlige Übereinstimmung herrscht über Zuverlässigkeit und Schlafdauer. Nur Ziehen (153) hält es für zuverlässig, Gregor (45) und Ehrke (573) sahen viele Versager. Die Schlaftiefe soll nach Lilienfeld (576) größer sein als beim Veronal; nach Ehrke (573) gelingt es jedoch nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle genügend langen Schlaf zu erzielen. Der Wirkungseintritt kann von Angst und Schwindel begleitet sein, sogar Sturz und Verletzungen sind beobachtet nach 0,15 (Ehrke [573]). Über Erbrechen ist nur einmal berichtet (Schirbach [579]), über Erythem zweimal (Ehrke [513]). Bedenklicher sind Verwirrungs- und Erregungszustände (Mörchen [577]) und schwere Kollapszustände (Gregor [45], Mörchen [577]), die auf den geringen Abstand der hypnotischen und toxischen Dosis zurückzuführen sind. Die Blutdrucksenkung ist recht beträchtlich (Gregor [43]); Arrhythmie und Pulsbeschleunigung sah Mörchen (577); Kreislaufwirkung und Erregungszustände treten besonders bei alten Leuten auf. Die ursprüngliche Warnung v. Merings (574) hat sich also bestätigt: das Proponal ist als ein unzuverlässiges Drastikum anzusehen, für das kein Bedürfnis vorliegt.

Das Dial (Diallylbarbitursäure 0,1—0,15) soll in $\frac{3}{4}$ —1 Stunde (Castaldi [334]) zu tiefem Schlaf führen (Fröhlich [337]) und keinen merklichen posthypnotischen Effekt bewirken.

Pharmakologisch wurde es im Fabriklaboratorium Ciba untersucht und mit folgenden Angaben lanciert: 1. leichter zersetzlich im Organismus als Veronal, 2. schneller ausgeschieden, 3. deshalb nachwirkungsfrei, 4. gleiche therapeutische Breite wie Veronal. Kam Castaldi schon auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen zu dem Schlusse, daß das Mittel keine Vorzüge besitze, so hat der Beirat der amerikanischen Ärztesgesellschaft (333) bei der Nachuntersuchung der Fabrikangaben festgestellt, daß sie in sämtlichen vier Punkten unzutreffend sind. Die Angaben über klinische Wirkung stehen zum Teil in einer auffallenden Übereinstimmung mit den tierexperimentell gefundenen, jetzt als unrichtig erwiesenen Angaben der Fabrik, in einer Weise, wie sich sonst Erfahrungen an Tier und Menschen nie decken. Außer den oben schon gemachten Angaben über die Wirkungsweise wird berichtet, daß das Mittel nicht kumuliert und keine Nebenwirkungen hat (Juliusberger [340]). Ein Doktor A. M. (331) geht so weit, dem Bromural und Adalin eine von niemand sonst beobachtete Depressionswirkung am nächsten Morgen anzudichten, um das Dial gegenüber diesen Mitteln herauszustreichen. Benommenheit und Schwindel wurde von Fürbringer (35) und Fröhlich (337), Arbeitsunlust von Mayer (342) beobachtet. Hirschfeld (338) sah eine protrahierte Wirkung, die es zu der von Juliusberger (340/341) empfohlenen Anwendung als Sedativum ungeeignet macht. Schmidt (344) sah in etwa 8% der Fälle Erbrechen und so starken Tremor, daß die Kranken gefüttert werden mußten. Nach Hirschfeld (338), Castaldi (334) und Zülchauer (346) ist die Abstumpfung erheblich. Zülchauer mußte schon nach 8 Tagen die Dosis auf 0,3 erhöhen. Christoffel (335), der 0,3 bei Geisteskranken verabreichte, beobachtete lallende Sprache, taumelnden Gang, Ataxie und positiven Romberg. Ein Patient fiel aus dem Bett. Einen posthypnotischen Effekt beobachtete er in einer Reihe von Fällen. Er erwähnt, daß wegen der nach etwas höheren Dosen (0,7) auftretenden Visionen und Schwebefühle das Dial sich eines gewissen Rufes in der Halbwelt erfreut. Dieser kann es auch ruhig überlassen werden; denn wenn auch Fürbringer sich anerkennend äußert — aber, wie er selbst sagt, vielleicht befangen dadurch, daß das Mittel ihm persönlich gut bekam —, so ist bei den meisten von unbefangenen Beobachtern abgegebenen Urteilen eine die Daseinsberechtigung des Dials beweisende Eigenschaft in der Literatur nicht zu finden. Auch die Ärzte, deren Neuerungsdrang durch die irreführende Reklame nicht gedämpft wird, werden wohl stutzen, wenn sie bei Juliusberger, einem warmen Fürsprecher des Dials, lesen, wie oft die Kombination mit anderen Schlafmitteln und mit Opiumalkaloiden sich als notwendig herausstellte. Die Tatsache, daß die Fabrik selbst mehrere verstärkte Kombinationspräparate auf den Markt brachte, spricht in gleicher Weise für eine Verbesserungsbedürftigkeit des Präparates. Da kein Grund vorliegt, mehr vom Dial zu halten als die Fabrik, ist das Dial als zum mindesten entbehrlich anzusehen.

Das Curral, bald als Dipropenylbarbitursäure, bald als Diallylbarbitursäure bezeichnet, 1—2 Tabletten zu 0,1, wird als Ersatz für Dial hergestellt. Nach dem Urteil von Loewy (Hattendorf) [330c] ist es weniger gut (nicht so selten sind die Ersatzmittel den Originalmitteln nicht gleichartig). Von

anderen wird es gelobt. Lauffer (330a) sah keinen posthypnotischen Effekt, auch Schanz [330d] nicht. Loewy (Hattendorf) sah Schwindel, Müdigkeit und Laufschwäche in einem Falle, Taumel und Herzbeschwerden in einem anderen, der nur einmal 2 Tabletten erhalten hatte, Unfähigkeit zu feinen Bewegungen zweimal; Lewy (Suhl) [330b] beobachtete einmal einen Rauschzustand und einmal einen „wuschigen“ Kopf. Er nahm das Mittel selbst und fühlte eine Anregung wie nach starkem Kaffee. Bei Wiederholung bemerkte er eine unangenehme Reizbarkeit, die an die vom Dial beschriebenen Erregungszustände erinnert.

Das Isopral (Trichlorisopropylalkohol 0,5—1,0) ist eingeführt worden als harmloses Mittel der Chloralgruppe (Impens [67]); die entsprechende Reklameangabe ist von Sollmann und Hatcher (130) auf Grund exakter Nachprüfung der Impenschen Experimente als „in verbrecherischer Weise irreführend“ bezeichnet worden. Nachdem es eine Zeitlang vom Markt zurückgezogen war, ist es jetzt wieder im Handel und erscheint gewissermaßen als neues Mittel; in der neuesten Auflage von Penzoldts „Klinischer Arzneibehandlung“ (112) kann sich der Arzt nicht über die Wirkung orientieren. Wie Dial und Proponal nicht dem chemisch verwandten Veronal in der Wirkungsweise verwandt sind, so auch nicht das Isopral dem Chloralhydrat. Der Schlaf tritt schnell ein, ist nicht besonders tief (Raimann [422]), nicht von langer Dauer, nach Urstein (426) bei Geisteskranken nur 3—5 Stunden. Tags eingenommen, ohne Wissen, führt es den Schlaf nicht zwangsweise herbei (Muthmann [419] und Urstein [426]). Abstumpfung wurde von Urstein zwar selten gesehen, von Ransohoff (427) jedoch schon am zweiten Tage. Die beruhigende Wirkung ist gering. Nach Muthmann (419) ist sie gar nicht vorhanden. Widersprechende Angaben, z. B. ob das Einschlafen von einer Euphorie (Kreß [416]) begleitet ist oder nicht (Ransohoff [427]), sind bei kaum einem anderen Mittel so häufig und wohl einer starken individuellen Empfindlichkeitsschwankung zuzuschreiben. Aus ihr erklärt sich sowohl die erhebliche Unzuverlässigkeit (Klatt [415], Ehrke [410]), als die Schwierigkeit, das Mittel richtig zu dosieren. Wassermeier (427b) fand z. B. 0,5 wirkungslos; nach 1,0 trat Schwindel auf. Allein durch diese Unzuverlässigkeit ist das ablehnende Urteil Ziehens. (153) gerechtfertigt.

Dazu kommen jedoch noch eine Reihe von Nebenerscheinungen und Nebenwirkungen. Geschmack und Geruch sind unangenehm. Der Geschmack kann noch am nächsten Tage lästig sein. Aufstoßen, Sodbrennen (Wassermeier [427a], Pisarski [421]), Brennen im Magen (Muthmann [419]), Leibschmerzen (Wassermeier [427a]) treten recht häufig auf. Der posthypnotische Effekt besteht meist nur in Kopfschmerzen (Raimann [422], v. Szentkiralyi [424], Tausck [425]). Pisarski (421) beobachtete ihn in der Hälfte der Fälle. Rauschähnliche Zustände kommen auch vor (v. Szentkiralyi, Pisarski) und unangenehm starker Schweißausbruch (Pisarski), zum Teil freilich nach höheren Dosen als 1,0. Starke Erniedrigung der Körpertemperatur bis 35,2 stellten Muthmann (419) und Pisarski (421) fest. Über die Gefahren für das Herz hat sich eine lebhaftere Kontroverse entsponnen. Muthmann fand eine Pulsverlangsamung um 26%, also stärker als nach Chloral (Klewitz [81]). Pisarski (421) sah häufig Pulsbeschleunigung; nach Eschle (412) ist das Einschlafen bei Herzkranken mit unangenehmen Sensationen verknüpft. Mendel und Klatt (415) sahen Schädigungen. Nach Ransohoff (427), Wasser-

meier (427a) und Peters (420) wird es jedoch von Herzkranken vertragen. Da die herzscheidende Wirkung des Chloralhydrats sich erst auf Grund seiner ungeheueren Verbreitung feststellen lieB, wird man bei einem so launischen Mittel wie dem Isopral vorsichtig sein. Nach einer therapeutischen Dosis von 1,0 ist bei einem jungen Manne mit Skoliose der Tod eingetreten, als dessen Ursache sich eine Darmblutung fand [L. (416a)]. Bei der rektalen Anwendung zur Operationsvorbereitung (0,1 pro kg K6rpergewicht) sah Kleinschmidt (415a) sowohl Versager als bedrohliche Erscheinungen von seiten der Atmung und des Kreislaufs, beides in erheblichen Prozentsätzen, darunter einen Todesfall.

Somit ist Isopral ein unzuverlässiges, nicht selten zu unangenehmen Nebenerscheinungen f6hrendes, wenn nicht gefährliches Mittel, f6r das als Schlafmittel keinerlei Bed6rfnis besteht; erst recht nicht wird man es bei Chorea, Epilepsie, Tic (Wassermeier [427b]), Krampfwehen (D6nnwald [410]) anwenden. Es besitzt keinerlei Vorz6ge. Als Kuriosum sei die perkutane Verabreichung erwähnt — Ol. Ricini, Alk. abs. 10,0, Isoprali 30,0 (F6rster [413]). Versager in $\frac{2}{3}$ der Fälle und posthypnotischer Effekt selbst, wenn der Schlaf ausblieb, befriedigten den Autor, was einen charakteristischen SchluB auf die Zuverlässigkeit der Wirkung bei oraler Zufuhr zulast.

Das Dormiol (Amylenchloral 0,5—2,0) wurde in die Praxis eingef6hrt (Fuchs und Koch [355]), weil man auf Grund seiner geringeren L6slichkeit eine zwar langsamere aber längerdauernde Wirkung als von Chloral erhoffte und so Schädigungen durch pl6tzliche Einschwemmung zu vermeiden dachte. 6berraschenderweise f6hrte es aber schneller Schlaf herbei als Chloral, nämlich in $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde, etwas langsamer, wenn es in den teuren Kapseln verordnet wird, oder in 6l, wie es eine Zeitlang 6blich war. Auch zur rektalen Anwendung ist es geeignet. Fuchs (355) stellte in Tierexperimenten eine geringere Giftigkeit gegen6ber dem Chloral fest; es traten keine Krämpfe auf, die Temperaturerniedrigung war geringer. Beides konnte Meltzer (359) nicht bestätigen. Er konnte sich auf Grund seiner Versuche nicht entscheiden, ob dem Dormiol klinische Vorz6ge zuzuschreiben seien. Dies ist jedoch zweifellos der Fall, da Herzschadigungen nicht bekannt geworden sind (Tendlau [366]). Die Vorz6ge vor dem Chloral sind wohl dadurch erklärlich, daB Dormiol schon absolut in etwas geringeren Dosen den Schlaf herbeif6hrt, und daB von der n6tigen Dosis nur $\frac{2}{3}$ auf Chloralhydrat kommen. Es ist nicht als entgiftetes Chloralhydrat anzusehen, da es sich einerseits durch den schnellen Wirkungseintritt, andererseits dadurch vom Chloralhydrat unterscheidet, daB es bei Tage nur sedativ wirkt, und daB bis zu Gaben von 2,0 freies Erwachen erfolgt (Meltzer). Nur Lapinski (358) und Klein (78) beobachteten einen posthypnotischen Effekt. Nebenwirkungen wurden von den meisten Autoren nicht gesehen; Kongestionen zum Kopf, Ohrensausen, Erbrechen, Magendarmkatarrh und Juckreiz sind selten (Pollitz [363], Sommer [365], Klein [78]). Insofern verdient es entschieden den Vorzug vor dem Isopral, hat jedoch mit diesem den Nachteil geringer Zuverlässigkeit gemein. Die Angaben 6ber Zahl der Versager schwanken, ohne daB sich ein Grund daf6r finden lieBe. Peters (362) sah in 48% der Fälle mehr oder weniger tiefen Schlaf, Sommer (365) guten Erfolg in 41%, Versager in 20%, Meltzer Erfolg in 75% bei Männern und 80% bei Frauen. Während Nola (361) bei langem Gebrauch — 5 Monate lang 3,0 täglich — keine Schädigung sah, gibt Klein (78) an, daB Appetitmangel und

schlechtes Aussehen vorkommen; durch Abwechslung mit anderen Mitteln läßt sich dies wohl vermeiden. Die Einschränkung phthisischer Nachtschweiße kommt ihm wie anderen Schlafmitteln zu. Bei Bekämpfung des Status epilepticus hat es sich bewährt; Hoppe (356) empfiehlt 3,0 in $\frac{1}{2}$ l lauwarmen Wassers rektal; im übrigen vermag es die Epilepsie nicht zu beeinflussen. Im ganzen ist es als gutes Schlafmittel anzusehen, das sich zur Abwechslung mit anderen Schlafmitteln eignet (Stintzing, Ziehen [153]).

IV. Gruppe.

Das Chloralhydrat (1,0—2,0! pro dosi, bis 6,0! pro die) ist nach jubelnder Aufnahme in Mißkredit geraten; die ungeheure Verbreitung — Produktion eine halbe Tonne pro Woche (Liebig [268]), Einfuhr in England in $1\frac{1}{2}$ Jahren eine Schlafdosis für jeden Einwohner (Richardson [281]) — ermöglichte es, bald schädliche Wirkungen zu beobachten. Wenn auch zunächst bedrohliche Erscheinungen, Magendarmblutungen von Jastrowitz (261), Todesfälle von Liebreich (269), auf gleichzeitig bestehende Krankheiten zurückgeführt wurden, so erhoben sich doch nach $1\frac{1}{2}$ Jahren schon viele Warnungstimmen (Richardson [281], Browne [244], Smith [284]). Diese vermehrten sich noch, als der Chloralgebrauch in Irrenanstalten als „chemische Zwangsjacke“ zu gehäuften Auftreten von Chloralmarasmus — Abmagerung, livide Gesichtsfarbe, rote Augenlider — geführt hatte. Es ist zweifellos in der Verurteilung noch mehr, als im Lob über das Ziel hinausgeschossen worden. Die Nachteile des Chloralhydrats sind: 1. Kreislaufwirkung, 2. Eiweißzerfall, 3. Magendarmreizung. Die letzten beiden genügen, um längeren Gebrauch zu kontraindizieren, obwohl Fälle bekannt sind, in denen jahrelang Chloralhydrat ohne Schaden, sogar von alten Herren, vertragen wurde (Eulenburg [250], Goldscheider [46]). Die Kreislaufwirkung setzt sich aus einer Herz- und Gefäßschädigung zusammen. Die Herzschiädigung wird von Gunn (259) auf Grund seiner Tierexperimente, von Glaus (257) auf Grund jahrelanger Erfahrung an Herzkranken neuerdings bestritten; er wendet es mit Ausnahme ganz schwerer Fälle mit Vorliebe bei Herzkranken an. Der erste bedrohliche Zustand wurde von Fuller (253) bei einem Nierenkranken beobachtet. Da bei diesen, ebenso wie bei manchen Herzkranken und den Arteriosklerotikern, also den Kranken, bei denen die Chloralhydratgefahr als groß gilt, auch eine Schädigung des peripheren Kreislaufs besteht, ist es wohl möglich, daß der Gefäßschädigung in praxi eine größere Bedeutung zukommt als der Herzschiädigung, und sie für die beobachteten Kollapse verantwortlich zu machen ist. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß außerdem eine direkte Herzschiädigung vorkommt; dafür sprechen Sektionsbefunde (Bornträger [242]) und die bei anderen Mitteln nicht beobachteten plötzlichen Todesfälle (u. a. Browne [244], Stüler [285]). Todesfälle nach intravenöser Injektion (z. B. Mayet [273]) sind nicht erstaunlich. Daß die Herzgefahr oft übertrieben wird, lehrt ein Fall von jahrelangem Chloralmißbrauch durch eine Herzkranke (Birch [241]). Nach Richardson (281) soll die Kollapsgefahr nach mehrmaliger Verabreichung stärker sein; er deutet dies als Steigerung der Empfindlichkeit; eine durch die vorangegangenen Dosen gesetzte Herzschiädigung käme als Ursache in Frage. Das Gefühl der Engbrüstigkeit (Kirn [263] und Gellhorn [256]) hängt wohl auch mit der Herzschiädigung zusammen. Viel häufiger sind jedenfalls vasomotorische Störungen;

angefangen mit der Gesichtsröte, die auch wochenlang nach dem Aussetzen bei Mahlzeiten noch auftritt (Schüle [283], Browne [244]) und die kosmetisch von blassen jungen Damen ausgenutzt wurde, bis zu Ödemen, Exanthenen und Urtikaria (Chapmann [245], Gregor [250] u. a.); auch in dieser Beziehung scheinen Apoplektiker besonders empfindlich zu sein (Browne [244]). Es sind nicht nur hämorrhagische Exantheme beobachtet worden, sondern auch Blutungen (Croft [246]), die bei einem Hämophilen bedrohlich waren (Model [274]). Auf die Kreislaufwirkung sind wohl auch die trophischen Störungen zurückzuführen: Ulzerationen in der Umgebung der Fingernägel (Smith [284]), Haarausfall (Kirn [263]), Dekubitus, Aphthen im Munde, Ulzerationen der Zunge, während Schwellung der Epiglottis (Curschmann [247], Kirn [263]) auch durch lokale Reizung bedingt sein kann. Eine Parotitis sah Chapman (245). Zur Vermeidung der häufigsten Störungen (Konjunktivitis und Magenstörung) ist von Urtel (286) die sehr schmerzhaft subkutane Injektion empfohlen worden; bei gleichzeitiger Morphiuminjektion beobachtete Reimer (275) häufig Dekubitus in der Nähe der Gelenke. Vor dieser Kombination ist zu warnen (Aufrecht [238], Straub [133]). Von seiten des Verdauungskanal kommen alle möglichen Störungen vor; auffallend ist der mit Abmagerung einhergehende Heißhunger; Leberschädigungen (Geill [255] und Arndt [239]) und multiple Magengeschwüre (Arndt [239]) sind beobachtet worden.

Das Chloralhydrat führt vor dem Schlafeintritt zu einer Betäubung (Drasche [248]); der Schlaf tritt meist nach einer Stunde ein, unter Umständen aber auch später, erst nach 5 Stunden (Jastrowitz [261]) oder am nächsten Morgen (Leech [92]). Statt des Schlafes oder im Schlafe können Erregungszustände eintreten (Fischer [251], Dunlop [249]), bei alten Leuten häufiger als bei jungen (Munro [276]). Ein posthypnotischer Effekt zeigt sich höchst selten; der Schlaf ist in der zweiten Nacht häufig besser als in der ersten. Schon bestehende Erregungszustände können eine Steigerung erfahren (Rehm [278], Fürstner [254]).

Abgesehen von seiner Herzwirkung hat das Chloralhydrat dieselben Eigenschaften wie die übrigen Glieder der Gruppe. Da aber auch die gemeinsamen Eigenschaften, soweit sie in Nebenwirkungen zutage treten, beim Chloralhydrat stärker ausgeprägt sind, so findet es heute nur noch wenig Verwendung, es sei denn bei Eklampsie und im Status epilepticus. In der Sicherheit der Wirkung bei motorischen Erregungszuständen scheint es anderen Mitteln überlegen. Die Anwendung bei Hämoptoe (Pal [277]), weil die Blutdrucksenkung günstig sei, hat wenig Verbreitung gefunden; Rosenbach (280) sah guten Erfolg bei dyspeptischen Störungen von Neurasthenikern (0,1—0,2).

Als nebenwirkungsfreier Ersatz wurde das Chloralamid (Chloralum formamidatum 2,0—4,0 pro dosi, bis 8,0! pro die) eingeführt. Die Ameisensäure sollte durch Erregung des Vasomotorenzentrums die Gefäßparalyse aufheben (v. Mering [301], Kny [294]). Langaard (295, 296), Mairat und Bose (298), Gordon (290) kamen, unabhängig voneinander, in Tierexperimenten zu dem Schluß, daß in dieser Beziehung kein Unterschied gegenüber dem Chloralhydrat besteht. Klinisch kamen Paterson (302) und Robinson (307) zum gleichen Ergebnis. Nach Bradburys (14a) Versuchen ist die Blutdrucksenkung bei intravenöser Injektion gleich, bei oraler Zufuhr geringer; danach läge sein Vorzug in der langsameren Resorption. Die Wirkungsweise ist im wesentlichen

unverändert (Zeit und Intensität). Klinisch tritt als wichtigster Unterschied eine größere Anzahl von Versagern auf (Umpfenbach [309], Alt [288], Hagemann und Strauß [291], Robinson [307] bis zur Hälfte der Fälle). Erst 3,0 führen zwangsweise den Schlaf herbei (Reichmann [306]).! Schwindel und Erregung vor dem Einschlafen sind nicht selten (Halacz [293], Wefers [310]); es sind Bettflucht (Robinson [307]), Krämpfe (Naecke [214]), sogar Delirien (Halacz [293], Paterson [302]) beobachtet; die Erregungszustände können bei alten Leuten statt der erhofften Schlafwirkung die ganze Nacht andauern (Robinson [307]). Die Magendarmreizung (Nausea, Erbrechen) ist nach Halacz (293), Robinson (307), Peiper (304), Wefers (310) häufiger als bei Chloralhydrat, von Gordon (290) jedoch nie beobachtet. Kopfschmerzen am anderen Morgen, Katzenjammer und Schwindel sind ebenfalls recht häufig (Alt [288] in $\frac{3}{8}$ der Fälle, Peabody [303]). Ein weiterer Unterschied gegenüber dem Chloralhydrat besteht darin, daß es bei Geisteskranken unwirksam ist (Penzoldt [112]); Marandon de Montyel (300) sah akute Verschlimmerung und unerwartet schnell eintretenden Tod bei 11 von 13 Paralytikern. Halacz (293) sah Schleimhautentzündung, Umpfenbach (309) und Pye Smith (305) ein fieberhaftes Exanthem, Main (297) bei einem alten Manne wiederholt Nasenbluten, Manchot (299) Glykosurie bei Alkoholdeliranten. Wenn gegenüber den im allgemeinen ungünstig lautenden Urteilen — ernste Nebenwirkungen, viele Versager — Ziehen (153) und Penzoldt (112) sowie Seifert (308) mit dem Chloralamid zufrieden sind, so kann das nur auf geeigneter Auswahl der Fälle und besserer Dosierung beruhen. Da wir noch eine Reihe anderer Schlafmittel besitzen, ist für jeden, der nicht die Kunst der Arzneibehandlung in dem Maße wie die letztgenannten Autoren besitzt, das Chloralamid als entbehrlich anzusehen. Die Todesfälle von Hale White (352) sind nicht eindeutig.

Die Chloralose (Anhydroglykochloral) wurde von Heffter dargestellt, von Richet und Hanriot (319) als entgiftetes Chloral in die Praxis eingeführt. Nach Richet und Hanriot steigert es den Blutdruck (318). Sie fanden 0,9 gut wirkend und frei von Nebenwirkungen, wogegen Bardet und Poulet (316) schon nach erheblich geringeren Dosen — 0,2 bis 0,35 — Zittern und Dyspnoe, Herzen (314) ein schweres Koma, Rendu (317) und Poulet (316) Krämpfe, Cresantiges und Muselin sogar Todesfälle sahen. Hascoves (315), der einzige sich lobend aussprechende Nachuntersucher, warnt vor großen Dosen und mehrtägiger Verabreichung; er sah Versager besonders bei alten Leuten. Nach Fränkel sind die Krämpfe durch Verunreinigung mit Parachloralose bedingt. Douty (313) sah nach 5,0 bei gutem Puls schwere Atemstörungen; künstliche Atmung war notwendig.

Das Ural (Chloralurethan) ist ebenfalls unzuverlässig (Leech [92]). Lobend äußert sich nur Poppi (582); das gleiche gilt vom Somnal, der alkoholischen Lösung des Urals (?). Es versagt häufig, fast in der Hälfte der Fälle und führt besonders bei Fieberkranken zu Erregung (Robinson [583]).

Vom Hypnal (Chloralantipyryn 1,0—2,0), eingeführt von Filehne (401), sind schädliche Wirkungen nicht bekannt. Es gibt wirkungslose Chloralantipyrynverbindungen (412); aber auch die beste scheint nur die Wirkung von stark abgeschwächtem Chloral zu besitzen. Nach Willcox (151) hat es viele Versager, nach Ehrke (847) 33%.

Das Viferral (ein Polychloral 1,0—2,0) hat nach Witthauer und

Gärtner (846), Mackh (848) keine schädlichen Nebenwirkungen; wegen seines Geschmacks muß es in Oblaten gegeben werden. Es scheint nur bei nervösen Störungen wirksam zu sein; 20% Versager und Schlafunterbrechungen sah Ehrke (847) bei Geisteskranken; er beobachtete Reizerscheinungen am Magendarmkanal.

Im ganzen ist über die Chloralhydratabkömmlinge zu sagen, daß die Entgiftung entweder nicht stark genug abgenommen hat, als daß sich ihre Bevorzugung vor dem Chloral rechtfertigen ließe, oder daß die Wirksamkeit selbst so stark herabgemindert ist, daß sie als Ersatz des Chloralhydrats nicht in Betracht kommen (Viferral, Hypnal und Ural); für die Chloralose gilt auch das von Willcox über das Ural abgegebene Urteil, daß die toxischen Erscheinungen stärker sind als die hypnotischen und der Kombination nur die Nachteile, aber nicht die Vorteile der Komponenten anhaften.

Das Sulfonal (Diäthylsulfondimethylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0! pro die), von Kast (614—617) eingeführt, erzwingt bei Tage ohne Wissen des Einnehmenden den Schlaf in einer Dosis von 2,0; abends genügen häufig geringere Dosen, die den Schlaf in 1—2 Stunden herbeiführen. Feine Verteilung des Schlafmittels in Flüssigkeit soll nach Kast (617 und 618) den Schlafeintritt beschleunigen. Die meisten Nachuntersucher konnten dies nicht bestätigen (Knoblauch [621]). Die Intensität des Schlafes ist genügend, ebenso die Dauer; recht häufig sind Müdigkeit und Kopfschmerz noch in den Morgenstunden vorhanden. Auch hierauf ist die Flüssigkeitsmenge, in der das Sulfonal verabreicht wird, beim Menschen nicht immer von deutlichem Einfluß. Nur wenige Autoren berichten über ein Nachlassen des posthypnotischen Effektes bei dieser Verabreichung (Gilbert [604]). Beim Hunde liegen die Verhältnisse anders; Kast (615) konnte nach 6 Stunden nur noch Spuren von Sulfonal in 40% des Gesamtblutes nachweisen. Die von Kast (614 und 615) hervorgehobenen Vorzüge des Sulfonals, Geschmacklosigkeit und Unschädlichkeit für den Kreislauf — genaue Untersuchung mit Gastachometrie — haben sich bestätigt. Ein bei einem Angina-pectoris-Kranken beobachteter bedrohlicher Anfall (Schmey [648]) ist als zufällig anzusehen; denn Rosenbach (643) empfiehlt es geradezu bei Angina pectoris. Sonst beobachtete nur noch Lovegrove (624) einmal eine Zyanose und Joachim (613) einen Erregungszustand mit Luftknappheit bei einem älteren Manne mit Mitralinsuffizienz nach mehrtägigem Gebrauch. Ein Kollaps und ein Todesfall von Mc Phedran (625) sind nur angeführt, nicht näher beschrieben, also auf ihre Beweiskraft nicht nachzuprüfen. Alle übrigen Untersucher heben die Unschädlichkeit für Herzkrankte hervor (Verhogen [658], Ott [632], Matthes). Freilich soll es nach Schwalbe (653), Ewald (600) und Kisch (618a) bei Herzkranken nicht wirksam sein. Der geringe Einfluß auf den Kreislauf bringt es mit sich, daß das Sulfonal im Gegensatz zum Chloral sich bei Typhus bewährt hat (Kast, Knox Bond [622]). Die vasomotorischen Erscheinungen sind relativ gering; daß sie nicht ganz fehlen, beweisen die Exantheme (Whatley [662], Schotten [649, 650], Vorster [659], Merkel [626] und Engelmann [599]); die von den beiden letzten Autoren beobachteten Exantheme waren symmetrisch. Die Besonderheiten des einen Schottenschen Falles lagen im Übergreifen auf die Glans penis und auf die Mundhöhle, hier mit blutigen Borken. Dekubitus wurde von Schäffer (646) beobachtet, Ödem der Augenlider von Schultze (701). Als Gefäßwirkung ist

wohl auch die von Kisch (618a) beobachtete 10stündige Aphasie aufzufassen. Auch weisen die therapeutischen Erfolge bei Migräne (Richardson [639], West [661]) auf eine Gefäßwirkung hin. Die Einschränkung der Bronchialsekretion (Rosin [649]) wurde von Matthes und Ewald (600) nicht bestätigt. Über die Wirkung bei organischen Leiden und Schmerzen äußern sich die meisten Autoren skeptisch (Raymond [638] und Kisch [618a]); doch sahen andere gerade bei Meningitis gute Erfolge (Power [635]). Eine Lungenblutung sah Schedtler (647) nach langem Sulfonalgebrauch bei einer Frau, die vorher keine Lungenerscheinungen geboten hatte, gleichzeitig mit Exanthem, Zyanose und epileptischen Krämpfen; Tuberkelbazillen wurden nachgewiesen.

Besitzt das Sulfonal also vor dem Chloral die Vorzüge der Geschmacklosigkeit und der geringen Kreislaufschädigung, sowie des Fehlens der schädlichen Stoffwechselwirkung (Schaumann [124]), so häften ihm doch noch eine Reihe von Nachteilen an: 1. die spät eintretende Wirkung ist ihm in noch höherem Maße als dem Chloralhydrat eigen; Fälle von Wirkungseintritt am nächsten Tage beschrieb Lovegrove (624), 2. ist die erregende Wirkung manchmal sehr ausgesprochen (Hagemann und Strauß [291], Sutherland [655], Walters [660] bei Apoplektikern, Kingsbury [618], Knoblauch [621], Schwalbe [653], Perregaux [633]); Pollution nach 10 jähriger Pause bei einem darüber beunruhigten alten Herrn beobachtete Kisch (618a), 3. ist die Wirkung bei alten Leuten unerwünscht stark (Ewald [600], Kisch [618a], Walters [660]).

Als Nebenwirkungen sind zu nennen: 1. Erbrechen und Durchfälle (Ott [632], Locajano [628], Jastrowitz [612], Rabbas [637], Knoblauch [621]). 2. Viel häufiger und bedenklicher ist die Nachwirkung am nächsten Morgen, die in leichten Fällen nur als Müdigkeit, Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Unfähigkeit zu feinen Bewegungen wie Nähen (Perregaux [633]), in schweren Fällen als Schwindel, Ataxie, Gehstörung und Verwirrungszustand auftritt (Ott [632], Perregaux [633], Richardson [639], Smith [654], Schwalbe [653]). Diese Störungen sind so häufig, daß trotz der erwähnten Vorzüge Umpfenbach (657) bei Geisteskranken keinen Vorteil vor dem Chloral anerkennt; in den anfangs üblichen großen Dosen 4,0–8,0, die sich auf psychiatrische Abteilungen als notwendig erwiesen, nannte es Marandon de Montyel „Pas un medicament, mais un poison“. Späterhin wurde es von psychiatrischer Seite nur noch als Sedativum, nicht als Hypnotikum angesprochen (Klein [78]), offenbar weil es in unschädlichen Dosen die Schlafwirkung oft vermissen läßt; auch der späte Eintritt des Schlafes mag zu dieser Indikationsstellung geführt haben. Präziser wäre es wohl zu sagen, daß die Schlafwirkung unzuverlässig, die beruhigende Wirkung dagegen zuverlässig ist. Bei längerem Gebrauch treten diese Nachwirkungen entsprechend der schlechten Ausscheidung (Goldstein [605], Morro [689]) noch mehr hervor, und zwar sowohl die Erregung (Joachim [613]), als die ataktischen Störungen.

Die gefürchtetste Nebenwirkung des Sulfonals ist die sog. Hämatorporphyrinurie (Breßlauer [595]), eine Bezeichnung, die aus der Zeit stammt, in der der Unterschied zwischen Hämatorporphyrin und Urinporphyrin, die beide das gleiche Spektrum haben, noch nicht bekannt war (Fischer [32]). Kast (617) hatte in seinen Tierversuchen auf Blutveränderungen geachtet, aber keine gefunden, sondern nur Blutungen in die Glomeruli bei Hunden festgestellt. Später

erhielt Neubauer (108) eine Porphyrinurie bei Kaninchen nach Sulfonalfütterung, und Dittrich (24) konnte Methämoglobinbildung am Hundeblood *in vitro*, aber nicht *in vivo* feststellen. Schäffer (646) und Müller (628) behaupten, daß die Porphyrinurie mit mehr oder weniger großer Anämie verbunden sei; Garrod bestreitet, daß sie von Blutzerfall begleitet sei. Das Vergiftungsbild setzt sich aus Magendarm-, Nieren- und Nervensymptomen zusammen; es beginnt meist mit starken Leibschmerzen in der Nabelgegend oder mit Obstipation; der Harn sieht in typischen Fällen burgunderrot aus, doch kann er auch bei Porphyringehalt hell sein. Der Nachweis erfolgt spektroskopisch oder besser an weißen Mäusen (Hausmann [55]). Ehe der Harn die charakteristische Färbung zeigt, soll diese in Hemden aus Pflanzenfasern bemerkbar sein (Müller [628]). Außer dem Porphyrin ist ein Farbstoff mit anderen Spektrallinien gefunden (Quincke [115]). Ist der Beginn mit Ataxie und Sprachstörungen auch seltener, so sollte doch bei stärkeren Erscheinungen dieser Art das Sulfonal gleich ausgesetzt werden. In schweren Fällen bilden sich motorische und sensible Lähmungserscheinungen aus, entweder auf Degeneration der Vorder- und Hinterhörner oder auf der peripheren Nerven beruhend. Der Tod pflegt unter Fieber und Herzschwäche oder dem Bild aufsteigender Lähmung einzutreten. Anurie, Albuminurie, Zylindrurie sind häufiger, Pigmentationen seltener beobachtet (Müller [628]). Von den 48 bekannten Fällen, in denen Porphyrin nachgewiesen ist, ist das Ende in über 50% tödlich gewesen; häufig fehlen leider die Angaben über den Ausgang. Nach verhältnismäßig geringem Gebrauch ist der tödliche Verlauf in den Fällen Fränkel (602) — 1,5 10 Tage lang — Schulz (652) — $16 \times 1,0$ in einem Monat — Erbslöh (598) $2 \times 2,0$ in 4 Tagen Abstand — eingetreten, während andererseits 218,0 in 84 Tagen, 1500,0 in 6 Jahren (Dietrich) vertragen wurden. Wenn auch die meisten Fälle erst nach erheblich längerem Gebrauch aufgetreten sind, so lehren doch diese, daß man selbst bei vorsichtiger Dosierung nicht sicher geht. Als Vorsichtsmaßregeln sind einzuhalten: Verabreichung für 2—3 Tage, dann ebensolange aussetzen; Sorge für regelmäßigen Stuhlgang, Alkalitherapie spätestens bei Beginn der Erscheinungen (Müller [628]). Die Porphyrinausscheidung geht daraufhin jedenfalls zurück. v. Noorden (690) empfiehlt Verdunklung des Krankenzimmers. Besondere Vorsicht ist bei Frauen geboten, da das Verhältnis der Geschlechter unter den Vergiftungsfällen etwa 10:1 ist (das Geschlecht ist leider nicht immer angegeben); Personen in schlechtem Ernährungszustand sind gefährdet.

Eine Kontraindikation gegen Sulfonal besteht zwar höchstens bei Nierenkranken wegen schlechter Ausscheidung. Der späte Wirkungseintritt, die starke Nachwirkung und die Gefahren des chronischen Gebrauchs sind jedoch erhebliche Nachteile, die besonders heute, wo wir zuverlässigere Mittel haben, gegen die Verwendung des Sulfonals sprechen.

Das Trional (Diäthylsulfonmethyläthylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0! pro die) wird im Arzneibuch merkwürdigerweise Methylsulfonal genannt, obwohl eine der Methylgruppen des Sulfonals durch eine Äthylgruppe ersetzt ist. Das Trional zeigt die Nachteile des Sulfonals in ganz erheblich geringerem Grade. Der Wirkungseintritt ist entsprechend der besseren Löslichkeit schneller, der posthypnotische Effekt infolge der besseren Ausscheidung — mit dem Tage des Aussetzens (Morro [689]) — bedeutend schwächer, die Gefahr bei chronischem

Gebrauch bedeutend geringer. Es sind 21 chronische Vergiftungen bekannt, Porphyrin wurde 9 mal nachgewiesen, der Quinckesche Farbstoff einmal (Vogel [707]), tief dunkelroter Urin ist einmal angegeben (Reinicke [694]). Vielleicht kommt noch hinzu ein Fall von Stockton (zit. 678a), bei dem die ascendierende Paralyse möglicherweise durch kleine Trionaldosen hervorgerufen wurde, und ein Fall von Thomas-Binoth (706) (oft als zwei verschiedene zitiert), in dem die auffallend geringe Dosis von 1,0 an 3 Tagen genommen zu Porphyrinurie, Paresen, Krämpfen und Halluzinationen führte und am 17. Tage der Tod durch Bronchopneumonie eintrat; die Patientin will wohl Schlafmittel, aber weder Sulfonal noch Trional vorher genommen haben. In einem dritten Falle von Ogden (692) trat bei einer Diphtherierekonvaleszentin nach 2 mal 1,0 Porphyrin im Urin auf, sowie Erbrechen, Durchfälle und Anästhesie der unteren Körperhälfte mit unfreiwilligem Abgang von Stuhl und Urin. Die drei letzten Fälle, von denen der eine (692) nicht als Trionalvergiftung veröffentlicht ist, sind auffallend durch die äußerst geringen Dosen, die zu schwerer Vergiftung geführt haben. Da das Trional im allgemeinen weniger leicht zur Porphyrinurie führt als Sulfonal und diese stets milder zu verlaufen pflegt, so stehen diese Fälle im Widerspruch zu den sonstigen Erfahrungen. Die Vermutung, daß in diesen Fällen doch schon früher Sulfonal- bzw. Trionalgebrauch vorgelegen hat, ist deshalb nicht von der Hand zu weisen. Von den Vergiftungen verliefen fünf tödlich (Schultze [701]), Geill [677], Rüdy [698a], Rosenfeld [698], Putnam [678a]), also eine Mortalität, die erheblich unter der des Sulfonals liegt. In den tödlichen Fällen von Herting (680) und Rogers (642) war auch Sulfonal lange Zeit verabreicht worden. In den zur Heilung gelangten Fällen von Berger (669) und Gierlich (677a) bestand gleichzeitig Morphinismus.

Die erste Angabe, daß beim Menschen wie beim Tiere kleinere Dosen von Trional genügten, als von Sulfonal, traf insofern nicht zu, als Dosen unter 1,0 beim Menschen unwirksam sind (Barth und Rumpel [668]); zweifellos ist jedoch die hypnotische Wirkung stärker als die gleicher Mengen Sulfonals. Eine Zeitlang wurden sehr hohe Dosen verabreicht — 4,0; diese hatten eine erhebliche Nachwirkung in etwa 6% der Fälle zur Folge (Schäfer [699], Schultze [700], Böttiger [672]). Sie bestand meist in Eingekommenheit des Kopfes und leichtem Schwindel, selten in Schwanken und Ohrensausen (Horvath [680] und Schäfer [699]). Die Verabreichung refracta dosi ist unzuverlässig (Klein [78], Svetlin [704]). Sie war eine Zeitlang in Irrenanstalten üblich (Böttiger [672], Schultze [701]). Beyer (669—670) warnt vor ihr. Er sah nur bei dieser Applikationsart üble Folgen wie Erbrechen und Zyanose. Berücksichtigt man nur die Veröffentlichungen, in denen Dosen bis höchstens 2,0 auf einmal am Tage verabreicht wurden, so ist die Zahl der Nebenwirkungen äußerst gering (Svetlin [709], Obersteiner [691], Beyer [669, 670], Klein [78]). Gastrointestinale Störungen — Erbrechen, Durchfälle — sind äußerst selten (Böttiger [672], Mattison, Schäfer (699)). Der Einfluß auf den Kreislauf ist gering. Beim Einschlafen eintretende Blutdrucksenkung, die das Erwachen überdauernde, wurde von Kornfeld (85a) festgestellt. Nur Römert (695) sah einen Kollaps bei einem Emphysematiker; Koppers (683) berichtet von einer Schädigung bei einem Herzfehler. Exantheme werden von Willcox (151) erwähnt, Stomatitis und Aphthen von Klein (78). Eine erregende

Wirkung statt der Beruhigung sahen Kämpfer (682) und Weyert (709); dieser bei einem erblich belasteten Manne mit frischer Lues; es trat Verwirrtheit mit retrograder Amnesie ein; Kämpfer konnte in einem Falle durch Verringerung der Dosis Schlaf erzielen.

Die Art des Schlafeintritts ist von Hänel (50) analysiert worden. Die Muskel-tätigkeit leidet nicht. Schultzes (701) Kranke konnten nach 2,0 morgens im Felde arbeiten. Geistige Ermüdungserscheinungen treten jedoch auf; so schlief Hitzig (628) im Selbstversuch ein. Diese Ermüdung kann noch am nächsten Abend nachgewiesen werden (Hänel). Dies erklärt den besseren Schlaf in der zweiten Nacht und die Möglichkeit, für diese eine geringere Dosis zu verabreichen. Diese Wirkung für die nächste Nacht kann nach Morro (689) jedoch nicht auf Retention zurückgeführt werden, da das Trional nicht retiniert wird.

Das Trional bewährt sich sowohl bei nervösen Störungen als bei Geisteskrankheiten; nur bei Delirium tremens pflegt es zu versagen (Köster [684]). Die von Braune (673), Peters (692a), Burghof (673) bei Epilepsie erreichten Erfolge haben nicht zur Nachahmung angereizt. Peters selbst beobachtete nach Aussetzen Verschlechterung. Obwohl es sich bei der länger durchgeführten Verabreichung um Frauen handelte, trat in keinem Falle eine Vergiftung ein. Interessant sind die Versuche von Wolff (710), Psychosen (Manie und Dementia praecox) in einer durch Trional hervorgerufenen Dauernarkose — zuerst 2,0, später 1,0, im ganzen etwa 25,0 in 14 Tagen — zu beeinflussen; Sondenfütterung war nötig. Der Autor glaubt Dauerheilung erzielt zu haben. Erbrechen trat gelegentlich auf; das Erwachen war von deprimierter oder reizbarer Stimmung begleitet.

Die einzigen Bedenken gegen das Trional entspringen der bei chronischem Gebrauch bestehenden Vergiftungsgefahr. Während Braune (673) diese sehr gering einschätzt — ein Paralytiker vertrug 631,0 in 11½ Monaten — rät Pilcz (693), nach 1–3 wöchigem Gebrauch auszusetzen. Im übrigen wird man die bei der Sulfonalporphyrinurie angegebenen Vorsichtsmaßregeln treffen. Bei schlechtem Allgemeinzustand ist wie bei allen Schlafmitteln Vorsicht geboten; Rosenfeld (698) wies diese klinische Erfahrung auch tierexperimentell nach. Spitzer (703) sah eine langdauernde Bewußtlosigkeit ohne sonstige Störungen bei einem heruntergekommenen Tuberkulösen. Ein Vorzug des Trionals besteht darin, daß selbst bei erheblicher Überschreitung der therapeutischen Dosis kein Todesfall vorgekommen ist. Auf eine Umfrage, die v. Mering (688) bei einer großen Reihe namhafter Kliniker veranstaltete (1897), trafen von allen Seiten rühmende Antworten ein. Im Trional ist große Zuverlässigkeit — 75–89% sogar bei Geisteskranken (Schultze [701], Schäfer [699], Klein [78], Böttiger [672]) — mit geringen Nebenwirkungen vereinigt. In dieser Beziehung wird es von Veronal vielleicht noch etwas übertroffen; dem Veronal fehlt zudem die Gefahr der Porphyrinurie; dafür sind bei ihm schon in therapeutischen Dosen mehr bedrohliche Zustände eingetreten als beim Trional. Ebenso ist beim Trional die erregende Wirkung seltener, von der das Veronal manchmal begleitet ist. Auch Störungen bei alten Leuten sind wohl nach Veronal, aber nicht nach Trional bekannt. Die Verdrängung des etwa gleichwertigen Trional durch das Veronal ist wahrscheinlich durch den höheren Preis des Trional verursacht.

Das Tetronal (Diäthylsulfondiäthylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0 pro die) stellt keine weitere Verbesserung des Sulfonals dar. Es wirkt schnell, aber nicht anhaltend. Die Urteile über seine Wirksamkeit widersprechen sich (Horvath [681], Garnier). Erbrechen und Appetitlosigkeit sind als Nebenwirkungen beobachtet (Schultze [700]). Es hat sich nicht eingebürgert.

Das Veronal (Diäthylbarbitursäure 0,5—0,75! pro dosi, bis 1,5 pro die) ist der beliebteste Repräsentant dieser Schlafmittelgruppe. Die oft als wirksam angegebene Dosis von 0,25 führt nur in jenen Fällen Schlaf herbei, in denen auch Saccharum dies vermag (Berent [731]). Schlaf wird auch am Tage bei unwissentlicher Einnahme von 0,5 meist, von 0,75 stets erzielt (Berent [731]). Er tritt nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein, wenn man die Tabletten aufgeschwemmt in heißer Flüssigkeit verabreicht. Milch ist als Vehikel zu vermeiden, weil das in ihr sich bildende Natriumsalz laugig schmeckt. Leicht unangenehm ist, wenigstens manchen Patienten, auch der Geschmack der Säure. Der Schlaf ist von genügender Tiefe und Dauer. Bei der Verabreichung in Flüssigkeit wird die sonst nicht seltene Nachwirkung am nächsten Morgen, die durch verspätete Resorption erklärt wird, erheblich eingeschränkt. Selbstversuche von Topp (833), der zuerst das Veronal als Pulver, dann auf den Rat Cohns (743) in Aufschwemmung einnahm, beweisen dies. Wieweit in den Veröffentlichungen, die über posthypnotische Effekte berichten, diese Vorsichtsmaßregel getroffen war, ist leider meist nicht angegeben. Bei dem hohen Prozentsatz von Nachwirkungen, 10—100%, den Mendel und Kron (799), Pisarski (853) und Abraham (726) erhielten, sind sicher zu hohe Dosen zu lange gebraucht worden. Bei den schlechten Erfolgen Abrahams, die Paralytiker betrafen — Schwindel und lallende Sprache — kann man außerdem an die noch schlechteren Erfahrungen von Marandon de Montyel (300) mit Chloralamid an gleichen Kranken denken. Der posthypnotische Effekt zeigt sich zweifellos auch bei Einhaltung der Vorsichtsmaßregeln (Davids [745], Fürbringer [35], Klausner [784], Klieneberger [785], Poly [814], Oppenheim [807]). Fürbringer (35) macht auf eine mit der Nachwirkung für die nächste Nacht zusammenhängende, sich am nächsten Nachmittag schon unangenehm bemerkbar machende Müdigkeit aufmerksam, während der Kopf morgens frei sein kann. Dies ist ein deutlicher Beweis dafür, daß die Wirksamkeit des Mittels auch von jeweiligen körperlichen Zuständen abhängig ist. Es wäre unrichtig, die zahlreichen anderen Autoren, die über Nachwirkungen berichten, aufzuzählen, da wahrscheinlich die Medikation bei ihren Fällen Schuld trägt.

Die Nebenwirkungen lassen sich zum großen Teil auf die Beeinflussung des Kreislaufes zurückführen. Exantheme sind nicht ganz selten. Es sind beobachtet leichte Schwellung und Rötung, zirkumskripte Erytheme, masern- und scharlach-ähnliche Exantheme und bullöse Ausschläge (Davids [745], Lilienfeld [794], Würth [841], Bourilhet [737], Jordan [783a], v. Kaan [784], Klausner [785], Luther [797], Kreß [789], Jakobsen [782], House [778], Wolters [842], Richter und Steiner [820], Steinitz [830], Schmidt [824], Ormsby [806], Kuhn, Pernet [811], Schneider [826], Fenger-Just [zit. 842], Michel-Reimann [zit. 842], Majerus [516]). Eine Reihe dieser Fälle sind durch zu hohe Dosis oder durch zu langen Gebrauch hervorgerufen. Die Angabe von Schmidt (824), daß er beim Verbrauch von 3 kg ein Exanthem beobachtet hat, dürfte vielleicht ein richtiges Bild der Häufigkeit geben. Mit der Gefäßwirkung

hängt offenbar zusammen, daß bei alten Leuten verschiedentlich unangenehme Erscheinungen beobachtet wurden: bei zwei älteren Frauen leichte Hemiplegien am nächsten Morgen (Naughton [804], Unsicherheit der Wirkung bei Arteriosklerotikern (Goldscheider [46], Jakobäus); Homburger (779) war freilich mit seinen Erfolgen im Siechenheim zufrieden. Blutungen sind selten beschrieben. Topp fand Erythrozyten im Urin (833), Alter (727) blutige Stühle bei einer alten Frau nach 1,0. Alter sah auch eine Lungenblutung bei einer schwer tuberkulösen Frau. In einem Falle trat bei einer 54 jährigen Epileptikerin auf 1,0 am nächsten Morgen zeitweise Cheyne-Stokessches Atem bei gutem Puls ein, sowie wässerige und blutige Durchfälle, was an die von Jacobj (74) mit der Veronalwirkung verglichenen Arsenwirkung erinnert. Die Frau starb an Lungenödem. Vermutlich beruht der Tod einer kurz vor der Entbindung stehenden Frau, die in zwei Tagen 4,0 — also zuviel — erhielt, ebenfalls auf einem besonders empfindlichen Gefäßsystem. Die Frau wurde komatös, die Wehen hörten auf; als sie am zweiten Tage wieder kamen, war jede Wehe von tiefer Zyanose begleitet; nach Öffnung des Muttermundes wurde ein totes Kind geholt, die Frau selbst starb am vierten Tage (Parsons [810]). Pulsirregularität beobachteten Davids (745) (1,0), Senator (827) (2 mal 1,0 in einer Stunde Abstand), Präkordialangst Alter (727) (1,0) und Senator (827), dieser in gehäuften Anfällen. Klinisch gehört die Schädigung des Herzens in Übereinstimmung mit Jacobjs Tierexperimenten zu den Seltenheiten. Gregor (43) stellte eine Blutdrucksenkung in der Hälfte der Fälle fest.

Weit seltenere Nebenwirkungen sind Magendarmerscheinungen, die zum guten Teil wohl auf Dosierungsfehlern beruhen (v. Husen [780], Fischer, Rosenfeld [819]). Darmparalyse sah Klausner (785), Durchfälle Michel-Reimann (788), Neufeld. Albuminurie wurde nur von Topp (833) beobachtet; Klausner (784) hatte gerade Scharlach überstanden. Doppelsehen und andere leichte Sehstörungen sind von Oppenheim (807), Klieneberger (786) und Bourilhet (737) beobachtet, Beklemmungsgefühl und Luftknappheit von Fürbringer (35) und Topp (833), lästige Schweiß von Mendel und Kron (799). Bedenklicher sind die gelegentlich auftretenden Erregungszustände; Wolters (842) sah unruhigen Schlaf nach 0,5, Alter (727), Hampke (770) und Senator (827) nach etwas höheren Dosen; v. Husens (780) Patienten lärmten, fielen zu Boden und krochen auf allen Vieren.

Im ganzen fallen die Nebenwirkungen zahlenmäßig nicht ins Gewicht, wenn man den ungeheuren Veronalgebrauch bedenkt. Idiosynkrasien sind selten; im allgemeinen ist das Veronal zuverlässig und genügend stark wirksam, so daß es für den praktischen Arzt das ideale Mittel darstellt. Immerhin lehren die oben angeführten Fälle, daß dicht über der Maximaldosis liegende Gaben recht bedrohliche Zustände herbeiführen können. Zu den beiden erwähnten Todesfällen kommt noch ein dritter, in dem die Maximaldosis nicht überschritten wurde. Eine sehr geschwächte Frau erhielt innerhalb 36 Stunden 3,0; 10 Stunden später trat der Tod ein durch Lungenödem (Friedel [760]).

Bei längerem Gebrauch ist zweimal Porphyrinurie beschrieben. Im Falle Martin (798) bekam eine Frau, die gelegentlich 1,0 nahm, auf 5,0 nach kurzem Schlaf einen Erregungszustand; ohne irgendwelche bedrohlichen Erscheinungen bestand Porphyrinurie. Die Kranke genas, ebenso wie die Kranke Dobrschanskis (798), die etwa ein halbes Jahr lang täglich 0,5 Malonal, ein jetzt nicht

mehr auf dem Markte erscheinendes Diäthylbarbitursäurepräparat, genommen hatte. Sie war anämisch geworden und stark abgemagert; auch hier bestanden keine sonstigen Störungen. Da in einem Fall eine zu große Dosis, im anderen ein offenbar minderwertiges Präparat — es erzeugte starke ataktische Störungen (Dobrschanski) — genommen worden war, ist nach therapeutischen Gaben der guten Präparate Porphyrinurie nicht zu befürchten. Bei längerem Gebrauch treten jedoch die ataktischen Störungen stärker hervor infolge von Kumulation. Da die Ausscheidung bei alten Leuten erheblich schlechter ist, so ist bei ihnen besondere Vorsicht am Platze. Erwähnt sei, daß ein literarisch tätiger Arzt von 80 Jahren ohne schädliche Nebenwirkungen in 3 Jahren 422,0 einnahm; zuletzt nahm er 126,0 in 43 Einzeldosen, also durchschnittlich 3,0 pro dosi (Grißlich [776]). Man kann also bei Erschöpfung anderer Mittel auch bei alten Leuten einen Versuch machen. Doch ist es vorsichtiger, zuerst andere Mittel anzuwenden. Eine schnelle Abschwächung der Wirkung wird nur selten angegeben (Berent [731], Hampke [770], Jolowitz [783]); daß sie vorkommen kann, lehren die Fälle von Veronalismus, bei denen recht hohe Tagesdosen nicht zu akuten Erscheinungen führen. Andererseits sind jedoch auch Fälle angeführt, in denen relativ unschädliche Dosen bei Personen, die entweder gelegentlich oder regelmäßig Veronal nehmen, schwerere Erscheinungen machen sollen. Ein Beweis für diese Empfindlichkeitssteigerung läßt sich aus der Literatur nicht entnehmen. Der Fall Dick (747) — eine 40jährige Frau erwacht 72 Stunden nach 2,2 Veronal mit Sprach- und Sehstörungen — spricht nur für eine große, beweist aber keine gesteigerte Empfindlichkeit. In den Fällen Husemann (779a) und Krauß (787a) ist die letzte zum Tode führende Dosis unbekannt. Ebenso wenig kann man irgendwelche Schlüsse ziehen, wenn bei Veronalisten plötzlich akute Erscheinungen auftreten; denn ihre Vorräte sind unbekannt, und die auf ihre Angaben sich gründende Kenntnis der schuldigen Dosis ist nicht sicher genug begründet. Russel und Parker (822) suchten bei einem tödlich verlaufenen Falle aus der im Urin wiedergefundenen Veronalmenge die eingenommene Dosis zu errechnen (3,5). Diese Berechnung ist wegen der starken Schwankung der Ausscheidungsverhältnisse und der Ungenauigkeit der Methodik (Handorf [51]) nicht einwandfrei. Befunde, die zur Annahme einer Empfindlichkeitssteigerung zwingen, liegen nicht vor; ihre Existenz ist möglich, aber zur Erklärung der Erscheinung genügt die nachweisbare Kumulation.

Kontraindikationen bestehen nach allgemeinem Urteil nicht. Doch ist bei Arteriosklerose und Schrumpfnieren Vorsicht am Platze (Straub, Majerus [516], Gregor [45]), vielleicht auch bei labilem Gefäßsystem wegen der freilich geringen Exanthemgefahr. Vorsicht in diesen Fällen wird man um so leichter üben, als gerade bei Arteriosklerotikern und Vasomotorikern die Sicherheit der Wirkung nicht groß ist. Die Mängel dieses guten Mittels sind 1. die freilich seltene Gefäßreaktion; 2. die posthypnotische, zum mindesten leistungsbeeinträchtigende Wirkung (Gregor [44]); 3. Möglichkeit des Mißbrauchs bei Psychopathen, sei es zu akuter, sei es zu chronischer Vergiftung. Es bewährt sich ebenso bei der Bekämpfung gewöhnlicher Schlaflosigkeit wie zur Unterdrückung der Unruhe in psychiatrischen Fällen. Beim Delirium tremens wird es in Dosen von 3,0 bis 4,0 von U m b e r (835) als lebensrettend bezeichnet. Die Mortalität fiel von 24% auf 8%. Zur Epilepsiebehandlung wurde es von

Flatau (758) und Liebl (792) — 0,3—0,5 dreistündlich — empfohlen. 0,5 morgens genommen, stört die Arbeitsfähigkeit nicht (Liebl). Die „Erfolge“ haben nicht zur Nacheiferung ermuntert (754). Gute Dienste hat es bei der Seekrankheit geleistet (Schepelmann, Pauly [809], Galler [761] u. a.). Man gibt zunächst 0,5 prophylaktisch und kann die Dosis mehrmals wiederholen. Nach Brewer (735) sind jedoch hohe Dosen ungünstig, er gibt nur 0,12 mehrmals, Reich und Herzfeld (816) sahen Erfolge bei Hyperemesis gravidarum. Wo es gegen Schmerzen wirken soll, muß es mit Morphinum oder Kodein kombiniert werden; die Kombination mit Morphinum ist aber nicht ungefährlich (Homburger [772], Straub [117]). Bei Morphiumentziehungskuren bewährt es sich zur Erleichterung der Abstinenzerscheinungen. Regelrechte Vergiftungen mit Veronal bis 8,0 in 2 Tagen sind sogar empfohlen worden (Hornung [777]), was reichlich heroisch erscheint.

Medinal (das Natriumsalz des Veronals) enthält 90% Veronal und wird wie dieses dosiert. Es ist löslich, aber wegen seines laugigen Geschmacks zur oralen Einnahme ungeeignet. Es kann rektal und subkutan appliziert werden. Über die Wirksamkeit dieser Verabreichungen wird sehr verschieden berichtet. Frank (759) sah nach subkutaner Injektion eine schnellere, aber schwächere Wirkung, Steinitz (830a) eine intensivere, aber nicht beschleunigte. Die Steinitzsche Angabe stimmt mit dem Ergebnis Starkensteins (725) überein, der sogar nach intravenöser Injektion bei Kaninchen den Schlaf erst nach einer halben Stunde eintreten sah. Das frühere Erscheinen der Substanz im Urin — bei subkutaner Injektion nach 15 Minuten gegenüber 40 Minuten bei oraler Zufuhr (Fischer und Hoppe [755]) — steht also nicht in Beziehung zur Schnelligkeit des Wirkungseintritts. Daß die Verabreichung von Medinal per os außer bei Anazidität sinnlos ist, darauf hat Winternitz (839 u. 840) hingewiesen; es bildet sich im sauren Magensaft Veronal. Der posthypnotische Effekt kann sehr groß sein — 33% (Likudi [795]); — Exantheme sind von Munck (802) beobachtet worden. Die oben angegebenen Widersprüche der einzelnen Beobachtungen lassen sich zwanglos durch die Inkonstanz der Lösung erklären. Diese verändert sich schon nach einigen Tagen, wie eigene Versuche über die Kreislaufwirkung zeigten und wie für die hypnotische Wirksamkeit Redonnet (591) nachwies. Er nimmt als Ursache eine Zyklolyse an. Da das Medinal also keine Vorteile vor dem Veronal besitzt und an Zuverlässigkeit hinter ihm zurücksteht, ist es völlig entbehrlich. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß auch Veronal-Natrium ein geschützter Name ist.

Das Luminal (Phenyläthylbarbitursäure 0,1—0,3) wirkt in geringerer Dosis als das Veronal, vermag stärkerer Erregungszustände zu beseitigen und ist auch bei Schmerzen mittleren Grades wirksam (Goldscheider [46]), nach Löwe (459) sogar bei tabischen Krisen.

Die Wirkung tritt nach 1—2 Stunden ein, bei höheren Dosen (0,7) früher (Benedek [427]). Eine Viertelstunde nach der Einnahme stellt sich Müdigkeit ein, die sich jedoch ohne Mühe bezwingen läßt. Eine beruhigende Wirkung wird von Schäfer (470) und Benedek (427) angegeben, von Sioli (471) bestritten. Der genügend tiefe Schlaf dauert 6—8 Stunden, bei Gewöhnten nach Kino (451) nur 2—4 Stunden. Ein posthypnotischer Effekt ist nicht selten; er kann recht erheblich sein. Ataktische Störungen und motorische Schwäche (Phenolwirkung) können so stark sein, daß die Kranken sich nicht

im Bett erheben können (Raecke [466], Rosenfeld [469], Geißler [439], Krisch [456]). Ein Kranker fiel sogar aus dem Bett (Deist [430]). Die Leistungsfähigkeit ist nach Gregor (44) herabgesetzt; Reiß (468) fand sie in 2 von 3 Fällen vermindert; Geißler (439) will eine Besserung beobachtet haben. Die in systematischen Untersuchungen von Gregor gewonnenen Ergebnisse sind jedoch als zuverlässig anzusehen. Auch Sioli (471) hebt hervor, daß die Möglichkeit zum Ausschlafen bei Luminalmedikation gegeben sein muß. Der posthypnotische Effekt steigert sich bei längerem Gebrauch infolge der langsamen Ausscheidung (Feigl [460]). Bessere Wirkung in der zweiten Nacht wird von Gräffner (441) angegeben; ein Heruntergehen mit der Dosis ist jedoch nicht zweckmäßig, da eine Abstumpfung in bezug auf die Schlafwirkung ziemlich rasch eintritt (Löwe [459], Gregor [441a], Dockhorn [481]). Daß bei Abnahme der Hauptwirkung die Nebenwirkungen stärker hervortreten (Gregor [44] für psychische, Strauß [474—475] für vasomotorische Wirkungen), schränkt die Brauchbarkeit des Luminals ein. Erregungs- und Rauschzustände bei Ausbleiben der Beruhigung wurden von Patschke (465), Fuchs (437), Geißler (439), Deist (430) — von Eder (433) bei Fieberkranken — beobachtet.

Von Nebenwirkungen sind die den Magen-Darm-Kanal betreffenden selten. Übelkeit und Erbrechen wurden von Löwe (459), Goldstein (440), Raecke (466), Meyer (462), Gregor (441b), Manin (461), Friedländer (436) und Kino (451) beobachtet; sie sind wohl auf die anfangs üblichen hohen Dosen — bis 0,8 — oder längeren Gebrauch zurückzuführen. Die häufigste Nebenwirkung hängt mit dem Kreislauf zusammen. Die Blutdrucksenkung, die in den Impenschen (499a) Tierexperimenten nicht hervortrat, ist am Menschen sehr ausgesprochen (Gregor [43], Siegfried [129]) und hat sogar zu therapeutischer Verwendung bei Hypertonie geführt (Strauß [473]). Nach Löwe (459), Sioli (471) und Goldstein (440) wurde Luminal von Arteriosklerotikern gut vertragen, sogar besser als Veronal. Patschke (465), Deist (430) und Schäfer (470) berichten über schlechte Erfahrungen; Goldscheider (46) schließt sich ihnen für Fälle hochgradiger Arteriosklerose an, bei mittleren Graden derselben war er mit den Erfolgen zufrieden. Ein Kranker Schäfers (470), der 0,4 per os und später zwei Tage lang 0,5 erhalten hatte, fiel in mehrtägigen festen Schlaf, aus dem er nur gelegentlich erwachte, und erlag am 5. Tage einer hypostatischen Pneumonie. Genau so verlief ein Fall von Deist (430), dessen Patient 4 Tage lang je 2mal 0,25, dann 2 Tage lang 4mal 0,25 erhalten hatte. Nach der subkutanen Applikation von 0,5 Luminalnatrium ist ein dritter Todesfall berichtet (Deist [430]). Ein vierter wurde von Hueber (499) bei einem Epileptiker nach einmonatiger Kur beobachtet. Der Kranke hatte 15,0 erhalten. Es stellte sich eine Anurie ein, später ein fieberhaftes Exanthem; innerhalb einiger Tage reaktivierte sich eine inaktive Lungentuberkulose, an der der Kranke nach 10 Tagen verschied. Gregor (441) beobachtete einen Kollaps, ebenso Stein-Saatz (472), Hummel (438) nach dreitägiger Verabreichung von 0,6 Koma mit schlechtem Puls, Cheyne-Stokessches Atmen und Panhyperhidrosis. Die häufigste Nebenwirkung betrifft das Auftreten von masern- und scharlachähnlichen Exanthenen oder Urtikaria. Die Hauterscheinungen können von aphthöser Stomatitis, Konjunktivitis und Schleimhautblutungen begleitet sein (Löwe [459], Eder [433], Gräffner [441], Manin [461], Patschke [465], Juliusberger [434], Emanuel [434],

Meyer [462], Pernet [811], Curschmann [429a], Haug [443], König [454], Krisch [456], Meißner [518], Luce [460], Weber [478 u. 479], Klebelsberg [452], Strauss [474]). Im ganzen sind 40 Fälle veröffentlicht. Nach den Angaben der Literatur ist die Häufigkeit etwa mit 1% einzuschätzen. Die Hauterscheinungen verlaufen meist fieberlos, doch manchmal auch mit beträchtlichem Fieber, das im Falle Klebelsberg (452) über 14 Tage anhielt; die Heilung dauerte in diesem Falle 26 Tage. Der Fall Weber (479) zeigt, daß auch nach relativ geringen Dosen — 12 Tage lang 2—3 mal 0,05 und außerdem einmal 0,1 — ein Exanthem auftreten kann. In diesem Falle bestand eine Leukozytose wie beim Scharlach, so daß sich auf die Leukozytenzahl die Differentialdiagnose nicht stellen läßt, wie Weber (478) auf Grund seines ersten Falles angenommen hatte. Goldstein (440) fand Albumen bei einem orthostatischen Albuminuriker nach 0,4, Meißner (518) Albumen, Erythrozyten und Leukozyten im Sediment als Begleiterscheinungen eines makulopapulösen Luminalexanthems; blutige Durchfälle beobachtete Haug (443) auf 0,3; in diesem Fall trat Doppelsehen auf.

Exantheme und schwere Zufälle sind selten; für die Praxis sind viel wichtiger die oft erheblichen posthypnotischen Zustände, die bei hochgradiger Arteriosklerose, bei senilen (Deist [430]) und schwächlichen Patienten besondere Vorsicht erfordern. So fand Eder (433) bei Tuberkulösen eine unangenehme Nachwirkung schon nach 0,1. Das Luminal ist nicht einfach ein verstärktes Veronal, sondern unterscheidet sich vom Veronal dadurch, daß die individuelle Reaktionsweise viel mehr Schwankungen aufweist. Diese Schwankungen sind so groß, daß Mörchen (463) beim Prüfen an die Fabrik schrieb, um zu erfahren, ob es sich um ein einheitlich hergestelltes Präparat handle, was zu seinem Erstaunen der Fall war. Unangenehme Benommenheit, Taumeln und Abgeschlagenheit können schon nach Gaben von 0,1—0,3 auftreten (Eder [433], Fuchs [436], Hartung [442], Krisch [456], Lomer [458], Rosenfeld [469]). Heinsius (447) rät daher mit 0,05 bei einfacher Schlaflosigkeit zu beginnen. Andererseits kann die Wirkung selbst hoher Gaben wie 0,5 recht mäßig sein (Gräffner [441]). Diese dem Veronal gegenüber geminderte Zuverlässigkeit macht es für die Praxis unratsam, eine einfache nervöse Schlafstörung mit Luminal zu behandeln. Das Veronal genügt in fast allen Fällen und erspart einem sowohl Nebenwirkungen wie Versager. In den Fällen freilich, in denen Veronal versagt hat, gelangt man mit Luminal in der Regel zum Erfolge; denn seine Domäne sind die schwereren Unruhe- und Erregungszustände, daher seine große Brauchbarkeit bei Geisteskranken. So gelang es Löwe (459), allein mit Luminal eine unruhige Abteilung ruhig zu halten. Bei Geisteskranken spielen natürlich die psychischen Rückwirkungen des posthypnotischen Effektes und der ihn begleitenden Schwäche eine viel geringere Rolle als bei Geistesgesunden. Bei nervösen und alten Leuten können sie so deprimierend wirken, daß die wohltuenden Folgen des guten Schlafes aufgehoben werden.

Für die Praxis kommen als Nebenindikationen die Behandlung der Epilepsie mit kleinen Gaben 0,05—0,1 evtl. auch der Chorea in Betracht (Hauptmann [444 u. 445], Kino [451], Kreß [455], Fuchs [437], Redlich [467], Weber [478], Friedländer [436], Klotz [453], Luce [460], Krisch [456]); Krisch (456) sah bei Chorea keine Erfolge. Epileptiker werden durch diese Dosis im allgemeinen in ihrer Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. So

berichtet Müller (467) über einen Epileptiker, der, ohne Nebenwirkung zu spüren, täglich 0,3 während eines Jahres nahm und den Feldzug während dieser Zeit mitmachte. Auf Exantheme muß man freilich bei dieser Behandlung gefaßt sein. Bei der Bekämpfung des Singultus leistet es in kleinen Dosen von 0,05 manchmal gute Dienste (Stockmeyer [472a]); bei Pollutionen sind 0,1–0,2 wirksam (Donath [432]); doch wird man hier auch mit anderen Mitteln zum Ziel zu gelangen suchen, da man gerade bei solchen nervösen Zuständen, wie oben ausgeführt, die Nebenwirkungen, die bei wochenlangem Gebrauch auftreten können, besser vermeidet. Epifanio (435) hielt mit 0,4–1,0 pro die Geisteskranke in Dauernarkose und beobachtete Abnahme geistiger Störungen und Zunahme des Körpergewichts; anfänglich tritt Erbrechen auf.

Als Vorsichtsmaßregeln sind angegeben, das Mittel nur einige Tage zu benutzen und gleichzeitig Natriumbikarbonat zur Begünstigung der Ausscheidung zu verabreichen; ob dieser von der Fabrik gegebene Rat die Nebenwirkungen wirklich eingeschränkt hat, läßt sich nicht entscheiden. Gleichzeitige Gaben von Calcium chloratum zur Vermeidung des Exanthems empfahl Curschmann (429a). Bei Kranken, die vorher mit Exanthemen reagiert hatten, trat bei erneuten Luminalgaben kein Exanthem auf; da aber auch sonst Fälle bekannt sind, die späterhin das Luminal anstandslos vertrugen, und da der Kalziumzusatz zu Nirvanol sich als unwirksam erwies, so ist das post hoc propter hoc nicht ganz sichergestellt.

Das Luminalnatrium (0,1–0,3) ist das lösliche Salz des Luminals. Es reagiert nicht wie das Veronalnatrium alkalisch, da es im Phenol noch eine zweite Säuregruppe besitzt (Heubner [58]). Die Lösung ist nicht viel besser haltbar als die des Veronalnatriums (Langstein [457]), weshalb sie auch nicht fertig von den Farbstoffwerken in den Handel gebracht wird. Die käuflichen Ampullen sind fremder Herkunft; vor ihnen ist zu warnen. Die Lösung muß frisch bereitet sein, am besten nimmt man die 20%ige (Schäfer [470] und Eder (433)); denn in der 40%igen bildet sich ein Bodensatz von Phenylazetylbarbitursäure. Die Beliebtheit entspringt dem Umstand, daß es das beste spritzbare Mittel ist. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt wird nicht abgekürzt (Meyer [462], Tobias [476], Sioli [471]), sogar verlängert (Geißler [439]). Nach Schäfer (470) sind bei alten Leuten höhere Dosen erforderlich bei subkutaner Zufuhr; er führt dies auf die schlechte Resorption zurück. Goldscheider (46) und Eder (433) geben ganz allgemein an, daß die Wirkung bei dieser Applikationsart geringer ist. Die Injektion ist nach Goldscheider (46) immer schmerzhaft, gelegentlich beobachtete er Infiltrationen; Hautnekrosen traten in zwei Fällen auf (Fürer [438], König [454]); die rektale Anwendung ist ebenfalls weniger zuverlässig als die orale (Eder [433]). Die Unzuverlässigkeit trat besonders deutlich bei Säuglingen hervor; Versager in einem Drittel der Fälle sahen Eckstein und Rominger (25); außerdem einmal Exzitation und zweimal Kollaps, befriedigenden Erfolg nur in der Hälfte der Fälle. Das Präparat ist also in der Kinderpraxis, in der ein spritzbares Mittel große Vorteile bietet, wenig brauchbar. Bei nahrungsverweigernden, benommenen oder geisteskranken Patienten hat es sich dagegen bewährt. Für die Praxis kommt es wohl kaum in Betracht, hier gelten die schon beim Luminal gemachten Einschränkungen; außerdem wird die Brauchbarkeit dadurch eingeschränkt, daß die Lösung stets frisch bereitet sein muß. Zur Bekämpfung des Status epilepticus — intra-

muskuläre Injektion bis 0,5 (Redlich [467]) — kann es sich der Arzt daher nicht vorrätig halten und wird Chloral- oder Amylenhydrat vorziehen.

Das Nirvanol (Phenyläthylhydantoin 0,3—0,5, bis 1,0 bei Geisteskranken) wird oft als naher Verwandter des Luminal hingestellt. Chemisch ist dies nicht gerechtfertigt, da statt der zweiten Säureamidbindung hier eine aminartige besteht und die dem Veronal und Dial entsprechenden Hydantoine (Fischer und Mering, Wernecke) keine Schlafwirkung entfalten (Fuhrmann [506]). Die im Straub'schen Institut (s. 521) vorgenommenen Tierexperimente schienen erhebliche Vorzüge vor dem Luminal und gewisse auch vor dem Veronal zu ergeben; sowohl in betreff der Toxizität als der Temperaturniedrigung stand es zwischen beiden. Die Rückkehr zur Normaltemperatur erfolgte am schnellsten (geringste Vasomotorenwirkung oder geringste Wirkung auf das Wärmezentrum). Es fehlt ihm die konvulsive Komponente, die sich bei Hunden nach Luminal zeigt und bei Kaninchen nach Veronal zum Spättod führen kann. Beim Hunde überdauert die „sedative“ Wirkung (posthypnotischer Effekt?) den Schlaf um 24 Stunden. Ist also das Nirvanol beim Tiere ein kräftiges, relativ unschädliches Mittel, so ist seine Wirkung beim Menschen nicht so eindeutig; die Stellungnahme der einzelnen Beobachter ist sehr verschieden, doch handelt es sich mit Sicherheit um ein kräftiges Schlaf- und Beruhigungsmittel, mit dem man in der Hauptwirkung fast stets zum Erfolge kommt; für die Nebenwirkungen bestehen starke individuelle Schwankungen. Es steht also auch in dieser Beziehung zwischen Veronal und Luminal. Bei Erwachsenen tritt nach einer Viertelstunde ein angenehmes Müdigkeitsgefühl ein (Curschmann [503], Bresler [499]); der Schlaf beginnt nach einer halben bis einer Stunde (Geill [507]) oder zwei Stunden (Tilling [528]), bei Kindern nach einer Viertel- bis andert-halb Stunden (Roeder [524]). Der Schlaf ist gut, wird als besonders ruhig gerühmt, besser als nach Veronal (Piotrowski [521], Wernecke [530], Majerus [516/517], Schlichtegroll [527]); bei manchen Individuen soll Alpdrücken auftreten (v. Noorden [721]); der Schlaf dauert häufig 9 Stunden (Piotrowski [521], Geill [507]). Das Erwachen ist oft von einem leichten Katergefühl begleitet, das nach Curschmanns (503) Selbstversuch angenehm empfunden wird; nach v. Noorden (721) soll dies nicht für alle Patienten gelten. Ein posthypnotischer Effekt tritt nach 0,3 nicht auf, nach 0,5 nur bei schwächlichen und älteren Leuten (Schellenberg [526], Majerus [516]); bei 1,0, der Dosis, die zur Überwindung stärkerer Schmerzen und heftiger Aufregungszustände nötig ist, ist unsicherer Gang beobachtet worden (Baumm [497]). Bei Geisteskranken stellte Geill (507) eine Beruhigung fest, ohne daß sich die Kranken am anderen Tage so matt fühlten wie nach Veronal. Die Häufigkeit des posthypnotischen Effekts entspricht etwa der des Veronals (Tilling [528]). Bei längerer Medikation wird er stärker; auch die beruhigende Wirkung kann die Medikation noch um 2—4 Tage überdauern. Ob dies allein auf einer Verzögerung der Ausscheidung, die noch nicht untersucht ist, beruht, oder mit den Erfolgen narkotischer Kuren bei Geisteskranken zusammenhängt, muß offen gelassen werden; Tilling (528) beobachtete eine psychische Klärung bei Dementia paranoides. Ein Erregungszustand bei therapeutischen Dosen ist nur einmal angegeben (Jolowicz [512]). Wegen der Kumulation kann man am zweiten Tage meist mit der Dosis heruntergehen. Michalke (519) rät nach 6 Tagen auszusetzen. Die Zuverlässigkeit des Nirvanol ist sehr groß und übertrifft

wohl die aller anderen Mittel. Curschmann (503) hatte je einen Versager bei Hysterie und hohem Fieber, Berlitt (498) einen bei manischer Erregung, Piotrowski (521) bei Paralyse, Majerus (516) 2 Fälle, bei denen auch Luminal und Veronal versagten, Schellenberg (526) sehr seltene Fälle bei seinen fiebernden Kranken. Die Wirkung zeigt sich sogar bei qualvollen Schmerzen (Piotrowski [521], Baum [497]); bei einer Trigeminusneuralgie blieb sie freilich aus (Curschmann [503]). Da diese Angaben zum Teil von Gegnern des Nirvanol stammen, ist an der Zuverlässigkeit des Mittels nicht zu zweifeln. Nur bei Kindern ist das Nirvanol nicht zuverlässig (Röder [524]), darin dem Luminal gleich. Eine Abstumpfung sah Röder (524) bei Kindern, bei Erwachsenen nur Katzenstein (513).

Nebenwirkungen von seiten des Verdauungskanal sind selten; einmal Appetitmangel, Erbrechen bei einem Kinde (Röder [524]), zweimal Darmträgheit (Wernecke [530]); eine Darmatonie (Jolowicz [512]) war Teilerscheinung einer schwereren Störung. Nach einer großen Gabe von 2,0 sah Curschmann (503) Erbrechen. Das vom Luminal bekannte motorische Schwächegefühl sah Curschmann (503) nur einmal bei einer alten Dame und führt es auf den gleichzeitigen Adalingebruch zurück; Majerus (516) sah jedoch keine Nachteile bei dieser Kombination. Von schädlicher Herzwirkung bei therapeutischen Dosen und irgendwelchen anderen Nebenwirkungen ist nichts bekannt — bis auf das häufige Auftreten von Exanthenen, ohne die das Nirvanol das Idealmittel wäre. Es sind nicht weniger als 68 Exantheme beschrieben, also weit mehr als bei irgendeinem anderen Schlafmittel; auch dem Grade nach sind sie erheblich unangenehmer (Jakob [511], Freund [504], Meißner [518], Majerus [516/517], Geill [507], Jolowicz [512], Fürbringer [35], Michalke [519], Vögele [529], Reye [523], Froböse [505], Carsten [502], Atzrott [496], Berlitt [498], Röder [524], Kißmeyer [514]). Das Exanthem kann sich schon nach der ersten Gabe einstellen — je ein Fall Röder (524), Michalke (519), Freund (504), Kißmeyer (514) — und sich in wenigen Minuten (Freund [504], oder Stunden (Berlitt [498]) ausbilden. Bei Wiederholung kann es ausbleiben (Berlitt [498], Geill [507]), pflegt aber in der Regel wiederzukommen, manchmal intensiver, manchmal geringer; deshalb ist mit Majerus (517) eine weitere Verabreichung abzulehnen; freilich sind auch Rezidive ohne nochmalige Medikation eingetreten (Jakob [511], Atzrott [496]). Unter den vielen Verlaufsformen ist die häufigste die von Jakob (511) beschriebene: zunächst zeigt sich das zyanotische und aufgedunsene Nirvanolgesicht, dann ist das Mittel sofort abzusetzen. Erst 2 Tage später pflegt sich das meist fieberhafte Exanthem auszubilden. Die Höhe des Fiebers schwankt. Das Fieber kann bis zu 40° steigen und bis zu 3 Wochen dauern. In manchen Fällen ist trotz Fiebers und Exanthems das Allgemeinbefinden nicht gestört, wie Freund (504) und Michalke (519) hervorheben, ebenso Röder (524) für die Temperatursteigerung, die sich bei Kindern in den auf die Einnahme folgenden 24 Stunden zeigen kann. In anderen Fällen besteht schweres Krankheitsgefühl (Froböse [505], Majerus [516], Freund [504]). Die Hauterscheinungen treten unter den verschiedensten Formen auf: Anschwellungen der Lippen (Berlitt [498]), diffuses Ödem, zirkumskripte Erytheme, Exantheme aller Art, urtikarielle und bullöse Ausschläge. Besonders quälend ist der heftige Juckreiz und die Sensationen, die durch die Beteiligung der Schleimhäute

hervorgerufen werden. Stomatitis, skorbutartige Blutungen in der Mundhöhle, Conjunctivitis simplex oder membranacea, Schnupfen, nässende Ekzeme des Gehörgangs und Drüenschwellungen sind seltener; aber recht häufig besteht Brennen in Harnröhre und Mastdarm oder quälende Vulvovaginitis. Außerdem sind als Begleiterscheinungen beobachtet Albuminurie (Meißner [518], Majerus [516]), leichte Blutungen aus Nase und Niere (Froböse [505], Majerus [516]); einmal waren die Erscheinungen von Verwirrung mit retrograder Amnesie begleitet (Meißner [518]). Psychische Störungen ähnlich der progressiven Paralyse mit positivem Romberg und Miosis sowie Halluzinationen beobachtete Curschmann (503) bei einem Alkoholiker, der 7,0 in 2 Tagen durch ein Versehen des Apothekers eingenommen hatte. Derselbe Kranke bot nach 2,0 Veronal ähnliche Erscheinungen. Diese Dosis ist natürlich zu hoch, wenn auch nach Wernecke (530) und Piotrowski (521) bis zu 3,0 pro die schadlos vertragen wird. Man kommt mit 1,5–2,0 auch bei Geisteskranken aus. Bis zu dieser Dosis hat man, abgesehen von den Exanthenen, keine Nebenwirkungen zu befürchten. Der Blutdruck wurde bis 1,0 stets normal gefunden; Puls und Atmung waren bei dem oben erwähnten Curschmannschen (503) Fall in Ordnung, ebenso in einem anderen Falle, der die große Dosis von 2,0 erhalten hat. Nur von Tilling (528) wurde einmal nach 2,5 Koma mit kleinem Puls bei bestehender Infektion beobachtet. In der Literatur sind freilich verschiedene Todesfälle beschrieben, die dem Nirvanol zur Last gelegt werden. Ein Fall (Jakob [511]) stellte sich bei der Sektion als Sepsis heraus. Der Todesfall von Majerus (516) betraf ein Pleuraempyem nach Grippe. Bei der Sektion fand sich ein schwieliges Herz und eine hämorrhagische Nephritis. Mendel (518a) gibt gelegentlich eines Referats an, einen analogen Fall gesehen zu haben. Außerdem werden von Majerus zwei weitere Fälle auf Grund mündlicher Berichte erwähnt. Der einzig beschriebene Fall ist nicht überzeugend. Der Sektionsbefund entspricht nicht dem von Schlafmittelvergiftungen bekannten; die hämorrhagische Nephritis kann durch die Grippe oder das Pleuraempyem hervorgerufen sein; das Herz des Kranken war so geschädigt, daß wohl die Infektion als Todesursache genügt. Die nicht beschriebenen Fälle können erst recht nicht als beweisend angesehen werden.

Die Entstehung der Exantheme ist noch durchaus ungeklärt (anaphylaktisch?). Die blutdrucksenkende Wirkung ist nach Tieruntersuchungen und Beobachtungen am Menschen gering. Versagen des kleinen Kreislaufs und Lungenödem sind auch nach hohen Dosen nicht beobachtet worden. Es wäre äußerst wichtig, die Ursache des relativ häufigen Auftretens der Exantheme festzustellen; denn auf den von manchen Psychiatern eingenommenen Standpunkt, das Mittel trotz der Exanthemgefahr zu geben, einen Standpunkt, den andere Psychiater und Nervenärzte (Majerus [517] und Jakob [511]) nicht teilen, wird sich kein Praktiker stellen. Wenn Majerus (517) dem weniger anpassungsfähigen Gefäßsystem alter Leute schuld gibt, so muß demgegenüber hervorgehoben werden, daß, soweit das Alter der Kranken angegeben ist, es in 29 Fällen unter und nur in 5 über 43 Jahren lag. Frauen sind weit mehr betroffen als Männer. Berlitt (498) und Geill (507) sahen es auf Frauenstationen in etwa 25% der Fälle, Röder (524) bei Kindern in etwa 15%, Geill (507) bei Männern in 10%. Diese Prozentzahlen sind erschreckend, und die leidenschaftlichen Warnungen von Majerus (517), Reye (523) und Froböse (505) erscheinen berechtigt. Auffallend ist es aber,

daß in den sehr großen Versuchsreihen von Piotrowski (521), Wernecke (530), Tilling (528) und Schellenberg (526) keine Exantheme auftraten — Schellenberg verwandte es an Kranken eines Siechen- und Tuberkuloseheimes und fand ungestörte Gewichtszunahme und keine schweren Nebenwirkungen, obwohl diese Art Kranker auf Luminal und Veronal besonders schlecht zu reagieren pflegen. Auch ein so vorsichtiger Beobachter und Beurteiler wie Penzoldt (112) sah in über 100 Fällen kein Exanthem. Zeitliche mit wechselnder Herstellung zusammenhängende Unterschiede liegen nicht vor. Freund (504) Michalke (519) und Berlitt (498) sahen die gleichen Exantheme, als das Präparat auf Curschmanns (526a) Rat einen Kalziumzusatz erhalten hatte. Da ein Übersehen unmöglich, ein Zufall bei den hohen Zahlen unwahrscheinlich ist, so sei vermutungsweise das Bestehen einer regionären Disposition geäußert. Die Berichte über Exantheme stammen überwiegend aus dem Norden, Niedersachsen, Dänemark und aus Ostelbien; nur ein Fall betrifft eine Schweizerin (Rosenthal [525]), und ein anderer wird aus Württemberg berichtet (Vögele [529]). Der Kranke Vögeles hatte eine chronische Nephritis und eine Grippe, wie der mit schlechtem Puls reagierende Fall Tilling (528) und der Fall Majerus (516). Grippekranke scheinen auch auf andere Schlafmittel leichter mit Nebenwirkungen zu reagieren. Es wäre möglich, daß die im Norden weit häufigeren Blondes besonders disponiert wären, und deshalb in Erlangen, Jena, Frankfurt a. M. kein Fall und im Süden im ganzen 2 Fälle gegenüber 66 aus dem Norden berichtet werden. Für die viel selteneren Luminalexantheme, für die eine solche statistische Betrachtung noch mehr Fehlerquellen besitzt, sei hier nur angefügt, daß die großen Arbeiten aus dem Süden und Westen, Straßburg, Heidelberg, Köln, Frankfurt a. M., Wien, keine Angaben über Exantheme enthalten, sondern auch hier die Fälle aus Nord-, Ostdeutschland und England stammen. Da der auffallende Unterschied in den Angaben einen Erklärungsversuch verlangt, sei dieser als einziger, für den sich Unterlagen finden ließen, gemacht. Die Lösung der Frage wäre um so dringlicher, als der Nirvanolschlaf nicht nur von Bresler (499), sondern auch von Majerus (516) und Schlichtegroll (527), die unangenehme Erfahrungen gemacht haben, als glänzend bezeichnet wird.

Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse wird man jedenfalls äußerst zurückhaltend sein bei den Nebenindikationen des Nirvanols und zur Epilepsiebehandlung (Pensky [520], Katzenstein [513]), bei Chorea (Röder [524]), Pollakisurie, Erektionen und Pollutionen (Curschmann [503]) erst nach Versagen anderer Mittel das Nirvanol anwenden. Majerus steht auf dem gleichen Standpunkt bezüglich der Indikation als Schlafmittel. Es gibt jedoch Fälle, in denen man nicht lange herumprobieren will, z. B. Transport unruhiger Geisteskranker, bei dem Majerus (516) selbst sehr gute Erfahrungen machte; auch sonst bei hochgradiger Unruhe und Schmerzen wird sicher in Fällen, wo Morphium oder Hyoszin bedenklich erscheinen oder nicht vertragen werden, Nirvanol am Platze sein. Grundsätzlich scheint es richtig, bei starker, den Kranken herunterbringender Schlaflosigkeit sofort ein starkes Mittel zu geben. Da das Nirvanol an Sicherheit der Wirkung das Luminal übertrifft, die Gefahr einmaliger Dosis nicht größer ist als beim Luminal, und man nach Nirvanol auf eine bessere Nachwirkung für die nächste Nacht rechnen kann, so ist es in solchen Fällen, in denen Luminal indiziert ist, wohl brauchbar. Nirvanolnatrium wirkt nach

Piotrowski (521) in geringerer Dosis als das Nirvanol und kann subkutan verabreicht werden; da es in Lösung durch die Kohlensäure der Luft schon zersetzt wird, muß die Lösung frisch bereitet sein; es scheint keine Vorteile zu haben.

Über Azetyl-Nirvanol (531) (0,3—0,9 pro dosis) liegt bisher nur eine Veröffentlichung von Michalke vor. Er gibt an, daß Kranke, die sowohl auf einfaches Nirvanol wie auf Nirvanol mit Kalziumzusatz mit Exanthem reagiert hatten, Azethyl-Nirvanol ohne irgendwelche Erscheinungen vertrugen. Die Beobachtung erstreckt sich auf 200 Kranke und wurden nach den Mißerfolgen des Beobachters bei den Kalziumpräparaten mit Skepsis angestellt. Michalke gibt an, daß die posthypnotischen Wirkungen bei Dosen bis zu 1,5 erheblich eingeschränkt seien. Sollten sich diese Erfahrungen bestätigen, so wäre es in diesem Falle zum ersten Male gelungen, die Nebenwirkungen eines Schlafmittels auszuschalten, ohne die Hauptwirkung zu beeinträchtigen. Das Azetyl-Nirvanol wäre dann allen anderen Mitteln dieser Gruppe überlegen. Freilich ist auffallend, daß keine weiteren Veröffentlichungen erfolgt sind. Untersuchungen über Blutdruck und Leistungsfähigkeit, wie sie Gregor für andere Mittel durchgeführt hat, wären wünschenswert. Da die übrigen Mittel der Gruppe in beiden Beziehungen sehr erhebliche beeinträchtigende Wirkungen haben, ist ein Nachteil des Nirvanols vor den anderen in dieser Hinsicht nicht zu erwarten.

Das Somnifen (20%ige Lösung der Diäthylaminsalze der Diäthyl- und Dipropenylbarbitursäure) ist auf Grund der pharmakologischen Untersuchungen Redonnets (591) hergestellt. Es ist eine lösliche Barbitursäureverbindung, die nicht bei langem Stehen der Zyklolyse und Wirkungsminderung verfällt. Bei oraler Darreichung (35—60 Tropfen mit Geschmackskorrigens) tritt der Schlaf nach einer halben bis einer Stunde ein, dauert 5—7 Stunden und ist selten von posthypnotischem Effekt begleitet. Subkutan gespritzt, wirkt es nach einer viertel bis einer halben Stunde und senkt den Blutdruck nur um 15 mm Quecksilber; intravenös wirkt es sofort (Liebmann [590]). Diesem Autor hat sich das Somnifen bei nervöser Schlaflosigkeit, bei Delirium und Tetanus bewährt. Kläsi (589) und De mole (585) in psychiatrischen Fällen beobachteten Nebenwirkungen. Kläsi gab es bei Erregungszuständen von Schizophrenen, die er in einer 14tägigen Dauernarkose hielt. Die größte Einzeldosis war 4 ccm, die größte Tagesdosis 10 ccm, an späteren Tagen konnte er allmählich mit der Dosis zurückgehen. Zur Nahrungsaufnahme konnten die Kranken geweckt werden. Als Nebenwirkungen traten auf: Salivation, Erbrechen, Durchfälle, Unreinlichkeit, gelegentlich Retentio urinae. Einer erheblichen Anzahl von Heilungs- und Besserungserfolgen, die als psychisch bedingt anzusehen sind — Pflegebedürftigkeit und dadurch entstandener Konnex zwischen Arzt und Kranken — stehen einige Todesfälle gegenüber. Bei einem von diesen erfolgte der Tod durch Bronchopneumonie; Verlauf und Sektionsprotokoll entsprechen einer Schlafmittelvergiftung. In den beiden anderen Todesfällen liegen keinerlei Anhaltspunkte für einen Schlafmittel Tod vor. Es scheint sich danach um ein prompt und sicher wirkendes Schlafmittel zu handeln, das außerdem den alten Traum der Spritzbarkeit erfüllt — da es in der Schweiz hergestellt wird — leider nur für valutastarke Länder. Nach Handschuh (587) besteht eine Abstumpfung. Hoffmann (518) wandte es bei Kindern an.

V. Gruppe.

In den Kombinationspräparaten finden sich außer Schlafmitteln entweder noch Opiumalkaloide oder Antineuralgika, manchmal auch beide. In Anzeigen und Veröffentlichungen wird hier fast immer auf das Bürgische Gesetz (17) hingewiesen, das meistens so gefaßt wird, daß einer Arzneimittelkombination dann eine potenzierte, d. h. über die Addition der Bestandteile hinausgehende Wirkung zukomme, wenn die Arzneimittel verschiedenen Gruppen angehören, also verschiedenen Angriffspunkt haben. Bürgi stellte sich verschiedene Rezeptoren an der gleichen Zelle vor. Die Gültigkeit ist von vielen Seiten stark bestritten worden. Ebenso unklar wie die theoretische Deutung ist auch die praktische Wirkung von Kombinationen. Es ist durchaus nicht zutreffend, daß solche Kombinationen durchgehend eine verstärkte Wirkung zeigen. v. Noorden (721) vermißte diese z. B. bei Phenazetinzusatz zu Adalin und Urethan. Es kann sogar nur eine Verstärkung der Nebenwirkung eintreten. Dies ist der Fall bei der Kombination von Luminal oder Dial mit Kodein, während die gleichen Kombinationen beim Veronal zu einer Verstärkung der Wirkung und Abschwächung der Nebenwirkungen führen. Beim Veronal ist ein Morphiumzusatz durchaus nicht ungefährlich, da beide Substanzen auf das Atemzentrum wirken, während dieser sich beim Urethan als ungefährlich erwies (Straub [132]). Schlechte Erfahrungen mit Morphium und Veronal machte Homburger (779), mit Skopolamin und Adalin Gombitza (167). Es ist also weder die Argumentation von einer verstärkten Wirkung noch die von einer Verringerung der Nebenwirkungen in dieser Allgemeinheit haltbar. Jede einzelne Kombination muß zuerst geprüft werden. Die Anführung des Bürgischen Gesetzes in der Reklame hat also gar keine wissenschaftliche Berechtigung. Gegen diese Pseudowissenschaft hilft nur ein ehrliches Bekennen unseres Nichtwissens, für das Liebreich (269) schon ein Vorbild abgibt. Er hatte auf Grund theoretischer Überlegung als Indikation der Schlafmittel die primäre Schlaflosigkeit, der Opiumalkaloide die durch Schmerzen bedingte Schlaflosigkeit aufgestellt. Er führt aber selbst Fälle an, in denen bei Neuralgien Schmerzen auf Chloralhydrat nachließen, ohne daß Schlaf eintrat. Die Angriffspunkte der hier in Betracht kommenden Gruppen werden zwar theoretisch scharf getrennt: für die Schlafmittel die Großhirnrinde, für die Opiumalkaloide das Schmerzzentrum, für die Antineuralgika das Wärme- und Schmerzzentrum. Aber in der Praxis läßt sich diese scharfe Trennung nicht aufrecht halten. Es gibt eine Reihe von Krankheitsbildern und Symptomen, bei denen Mittel aus allen drei Gruppen angewandt werden, und in dem einen Falle ein Mittel aus dieser, in dem anderen aus einer anderen Gruppe sich als das wirksamste zeigt, ohne daß eine Ursache für das verschiedene Verhalten erkennbar wäre. Als solche Zustände seien nach Penzoldt (112) angeführt: Neuralgien, Asthma, Atemnot, Migräne, Chorea, Seekrankheit, Diabetes insipidus und die sogenannte essentielle Schlaflosigkeit. Bei dieser letzteren wird heutzutage kein Arzt mehr die differenten Opiumalkaloide anwenden; aber die Antineuralgika Antipyrin, Pyramidon, Phenazetin entfalten klinisch zweifellos eine beruhigende Wirkung, die ihre Verwendung als Schlafmittel durchaus rechtfertigt. Auch als Beruhigungsmittel nach nervösen Überanstrengungen ist das Antipyrin mit Erfolg angewandt worden (Tuke [140]). Eine ausgesprochen narkotische Wirkung ließ sich für einige

Antineuralgika tierexperimentell nachweisen, z. B. für das Laktophenin, für das Para-azetamidophenoxyazetamid (Fuchs und Koch [355]) und für das Allylhomologe des Phenazetins (Uhlmann [345]). Also an sich sind solche Kombinationsversuche als durchaus rationell anzusehen. Wenn die Notwendigkeit einer vorherigen Prüfung auch anerkannt werden muß, und insofern die Herstellung solcher Kombinationspräparate durch die Industrie eine gewisse Berechtigung zu haben scheint, so ist dem andererseits entgegenzuhalten, daß durch solche schematisch hergestellten Rezepte die wichtigste Möglichkeit des Individualisierens erheblich eingeschränkt wird (Heubner [58], Gregor [45]). Zudem wissen wir, daß gerade bei den Antineuralgizis in bezug auf Wirksamkeit und Vorkommen von Idiosynkrasien so erhebliche individuelle Schwankungen vorkommen, daß dem Arzt in einer Reihe von Fällen mit solchen fertigen Mischungen gar nicht gedient ist. Die im Handel gebräuchlichen Kombinationspräparate scheinen im allgemeinen nur eine schwache Wirkung zu entfalten; ein sicheres Urteil ist nicht zu gewinnen, da in den meisten Berichten eine den schwankenden theoretischen Unterlagen entsprechende Unklarheit über die Wirkungsweise vorhanden ist. Beurteilt man die Wirkung nach den zur Behandlung ausgewählten Fällen, so gewinnt man den Eindruck, daß eine potenzierte Wirkung insofern nicht vorhanden ist, als die Präparate bei wirklich schweren Erregungszuständen kaum einmal angewandt sind, vielmehr in solchen Fällen, bei denen Bromural, Adalin oder ähnliche Substanzen sich auch wirksam zeigen würden. Eine Prüfung im Sinne von Rosenbach (119), um die suggestive Wirkung auszuschalten, ist nie vorgenommen. Auch eine experimentell-klinische Untersuchung nach Gregor (43, 44) fehlt für diese Substanzen.

Nachdem schon in den 90iger Jahren eine Kombination aus diesen drei Gruppen für das Trional in Amerika angegeben war, empfahl v. Noorden (720) 1911 0,3 Veronal mit 0,25 Phenazetin zu kombinieren, da man so eine bessere Wirkung erziele als mit 0,6 Veronal und geringere Nebenwirkungen zu befürchten habe. Später fügte er (721) noch 0,025 Codeinum phosphoricum hinzu, einen Zusatz, den er zuerst nur bei Husten empfohlen hatte. Diese Kombination kam erst als Veranazetin, dann als Somnazetin mit 0,3 Veronalnatrium statt Veronal für die schlafmachende Dosis in den Handel; die einzelne Tablette enthält die Hälfte (= 0,15). Im Somnazetinum solubile ist 0,4 Veronalnatrium 0,002 Cod. phosph. und Antipyrin (wieviel?) enthalten. Nebenwirkungen, die bei Arteriosklerotikern nach Veronal nicht selten sind, traten nach den Tabletten gar nicht (Baer [718] 25 Fälle, v. Noorden), bei dem löslichen Präparat fast nicht auf (v. Noorden). Baer ging bei arteriosklerotischer Erregung bis zu 4 Tabletten gleich 0,6 Veronal, ohne Schaden zu sehen. Bei leichten und schweren Schlafstörungen des Greisenalters wird es wohl von keinem anderen Mittel übertroffen. 4—5 Tabletten, also 0,6—0,75 Veronalnatrium sind nach Trebing (722) zur Narkosevorbereitung notwendig: das Mittel wirke bald, müsse aber andert-halb Stunden vorher gegeben werden; die Patienten erwachten beim Umbetten auf den Operationstisch. Es sind also, um bei Tage Schlaf zu erzielen, gleiche Dosen erforderlich, als vom Veronal, da Berent (731) nach 0,5 bei Tage meist Schlaf erzielte. Bei Schmerzen empfiehlt v. Noorden 0,005 Morphinum muriaticum zuzugeben. In Dosen von einer Tablette 3—4 mal täglich eignet es sich zur Beruhigung von Basedowkranken, während Entfettungskuren und an den Hungertagen der Diabetiker. Mönkemöller (719) bewährte es sich bei

Neurasthenikern und Senilen; bei Paralyse und Demenz sah er oft Versager. Wie verwickelt die Frage der Kombination ist, geht aus einem Vergleich des Somnazetins mit dem in der Zusammensetzung verwandten, aber als Antineuralgikum eingeführten Veramon hervor.

Das Veramon (Verbindung von einem Molekül Veronal und einem Molekül Pyramidon) wurde von Starkenstein (725) dargestellt; in Kaninchenversuchen hatte sich gezeigt, daß Pyramidon kurzes Erwachen aus dem Veronalschlaf zur Folge hat. Er schloß daraus, daß, während die narkotische Wirkung des Veronals durch Pyramidon vermindert würde, eine Verstärkung der analgetischen Wirkung eintrete. Das neue Molekül soll die aus den Versuchen mit den einzelnen Substanzen abgeleitete Wirkung entfalten; wenigstens bewährte es sich in der Dosis von 0,4—0,6 bei Neuralgien und tabischen Schmerzen (Fischer [723], Martin [724]). Der Unterschied in der Somnazetin- und Veraminwirkung scheint verständlich, da das Veramon nur etwa die Hälfte des prozentualen Veronalgehalts besitzt (28%) und dafür einen sehr hohen Pyramidongehalt, 0,285—0,43, wogegen in einer Tablette Somnazetin alle Substanzen in unterwirksamen Dosen vorhanden sind bei etwa gleichem absolutem Veronalgehalt; aber diese plausibel scheinende Deutung wird dadurch hinfällig, daß Fischer (723) angibt, „fast nie“ Schläfrigkeit bei Tage beobachtet zu haben. Dadurch ist bewiesen, daß die narkotische Wirkung nicht aufgehoben ist, wie Starkenstein vermutete; es scheint sogar das Veramon hierin das Somnazetin zu übertreffen, das ja seine Brauchbarkeit als Sedativum verlieren würde, wenn es zu Schläfrigkeit führte. Die gleiche Veronaldosis kann also im Antineuralgikum narkotisch wirken und im Schlafmittel nicht.

Das Kodeonal stellt eine Mischung von Codeinum diaethylbarbituricum 0,02 und Natrium diaethylbarbituricum 0,15 dar; es enthält 0,012 Kodein und etwa 0,14 Diäthylbarbitursäure. Wenn Schlaf erzielt wird, tritt er in einer halben bis einer Stunde ein und dauert 5—6 Stunden; Gaupp (324) und Mann (327), die fast nur leichtere Fälle von Schlaflosigkeit behandelten, sahen längeren Schlaf. Der Schlaf soll nach Gaupp (324) tiefer sein als der Veronalschlaf, bleiern nach Angabe eines seiner Kranken. Das Erwachen ist stets frei. In den Tierexperimenten (Bachem [320], Stursberg [330]) zeigt es sich unschädlich; auch bei Menschen sind die Nebenwirkungen gering: gelegentlich Erbrechen (Beyerhaus [322], Gaupp [324], v. Oy [328]); nur ein Exanthem mit 41° Fieber wurde beobachtet (Beyerhaus [322]); aber auch die Wirkung ist entsprechend gering. Bachem (320) sah zwar schon von einer Tablette Erfolg; Gaupp (324), der sich sonst sehr günstig äußert, empfiehlt jedoch, mit zwei Tabletten anzufangen und bei Bedarf eine dritte und vierte nachzugeben, was 0,42 bzw. 0,56 Veronal + 0,04—0,05 Kodein entspricht. 2—3 Tabletten werden allgemein als notwendige Dosis angegeben. Trotzdem sahen sowohl v. Oy (328) als Beyerhaus (322) bei diesen Dosen noch viele Versager, Beyerhaus bei leichten Erregungsfällen in 30%, bei schweren in 60%. Er nennt in seiner Übersichtstabelle die Wirkung gut, wenn in Zweidrittel der Fälle fünfständiger Schlaf erwirkt wurde. Gzibek (325) sah Versager bei stärkerer Erregung, Leva (326) bei Kranken mit starker Stimmungsschwankung. Dies Ergebnis ist recht mäßig, wenn man bedenkt, daß sowohl die Veronal- wie die Kodeindosen nicht unerheblich sind. Von einer potenzierten Schlafwirkung ist also in dieser Kombination nicht viel bemerkbar. Etwas besser scheint es

um die sedative Wirkung zu stehen. v. Oy (328) sah bei Neurasthenikern und Senilen kaum Versager, wenn er 1—3 Tabletten über den Tag verteilte; bei Geisteskranken sah freilich Beyerhaus (322) nach 4—6 Tabletten (bis 0,8 Veronal, bis 0,1 Kodein) auch nur im dritten Teil der Fälle Erfolg. Bergeat (321) empfiehlt ein bis anderthalb Stunden vor der zahnärztlichen Behandlung zwei bis drei Tabletten zu geben. Die Angabe, daß die Erfolge bei Frauen besser seien als bei Männern, klingt nicht vertrauenerweckend. Eine Verstärkung der Veronalwirkung läßt sich also in keiner Weise behaupten; ebensowenig kann die Behauptung, daß es sicherer wirke als alle anderen Mittel außer Morphium (Gaupp [329]), aufrecht erhalten werden; nur in relativ leichten Fällen, besonders bei Husten als schlafstörende Ursache, waren die Erfolge einigermaßen befriedigend.

Das Dialazetin (Dial 0,1 + 0,25 Azetaminphenolallyläther, also ein Homologes des Phenazetin) wirkt nach den Angaben der Fabrik schnell und kräftig, hat eine „größere Wirkungsbreite und scheint weniger Nebenwirkungen zu besitzen als das Dial“. Nachteiliges ist bisher nicht veröffentlicht worden (Barth [332], Hirschfeld [339], Juliusberger [341]). Barth (332) rühmt ihm eine besondere Wirkung bei Hemikranie nach und hält es für kontraindiziert bei Grippepneumonie. Hirschfeld (339) urteilt, daß es eine gute Schlafwirkung zu entfalten „scheint“, Versager fehlten zwar nicht. Dieses reservierte Urteil ist um so gewichtiger, als in dieser Kombination schon eine schlafmachende Dosis Dial enthalten ist, vereinigt mit einem stark narkotisch wirkenden Antineuralgikum (Uhlmann [395]). Trotzdem sah Hirschfeld (339) sich öfters veranlaßt, die doppelte Dosis zu geben. Man kann also auch hier wohl nicht von einer potenzierten Wirkung sprechen.

Das Didial (Dial 0,1, Dionin 0,0025) ist ein anderes Kombinationspräparat der gleichen Fabrik und sei hier nur erwähnt, um den merkwürdigen Widerspruch zu beleuchten, daß einerseits das Dial als so hervorragend in der Reklame gepriesen wird, andererseits mehrere Verbesserungspräparate für notwendig gehalten werden. Eine andere Mischung dieser beiden Substanzen, Tachin genannt, sollte sich für den geburtshilflichen Dämmer Schlaf eignen. Atonie des Uterus, Asphyxie der Kinder, schlechte narkotische Wirkung machen es verständlich, daß dies Mittel nicht mehr im Handel ist.

Phenoval (α -Bromisovaleryl-p.-phenetidin 0,5—1,5) ist als Antineuralgikum ohne antipyretische Eigenschaften eingeführt worden (Bergell [567]). Es wurde von Seegers (570) als Beruhigungsmittel bei Basedowkranken und Tuberkulösen, von Sohler (571) als Schlafmittel bei Phthisis und Präkordialangst angewandt. Der Schlaf soll auf eine Dosis von 1,0 nach einer viertel bis halben Stunde eintreten. Es ist als mildes Schlafmittel anzusehen und bewährt sich im Sanatorium (Hindelang [568]). Bei Phthisikern lohnt sich vielleicht ein Versuch, da es die Nachtschweiße gleichzeitig einschränkt. Über die Ausscheidungsart kommen Loeb (583) und Seegers (570) zu verschiedenen Ergebnissen.

Das Eglatol (0,5—1,0) ist eine Mischung von Chloralhydrat, Antipyrin, Koffein und Methylurethan. Die Begründung für diese Mischung ist von Harnack (370) mit Recht angegriffen worden. Es hat zwar Lobsprecher gefunden (Blumenthal [368] und Boltens Stern [369]); trotzdem ist vor dem Mittel zu warnen, da die Zusammensetzung stark schwankt (Heubner [371]),

also nicht einmal die bescheidenste Forderung, die man an solche Kombinationspräparate stellen kann, erfüllt wird.

Im ganzen ist also bei keinem dieser Präparate eine verstärkte Schlafwirkung überzeugend nachgewiesen. Wenn eine stärkere Wirkung erfolgt, so sind die einzelnen Komponenten in auch sonst wirksamen Dosen vorhanden. Für das Veronal wurden oben jeweils die Zahlen angegeben, für das Kodein sei nachgetragen, daß es von Robiquet in Dosen von 0,02—0,1 als Schlafmittel empfohlen worden ist. Die in den Kombinationspräparaten enthaltene Dosis liegt meist in dieser Breite. Die Verabreichung von 0,5—0,75 Veronal und 0,2 Pyramidon oder ähnliche Mischungen, die an sich wirksame Einzelmengen enthalten, ist empfehlenswert und den Drasticis vorzuziehen.

Zum Schlusse sei noch der jetzt mehr als je wichtige Preis nach der Arznei-
taxe von 1924 angegeben für die gebräuchlichen Mittel in mittlerer Dosis:

Unter 10 Pfg.: Chloralhydrat, Dormiol, Paraldehyd, Ac. und Natrium di-
aethylbarbituricum.

10—20 Pfg.: Veronal, Proponal, Somnacetin, Chloralamid, Luminal.

20—30 Pfg.: Nirvanol, Diogenal.

30—50 Pfg.: Bromural, Adalin, Amylenhydrat, Sulfonal, Trional.

Über 50 Pfg.: Isopral, Neuronal, Codeonal, Hedonal, Diogenal, Aponal.

Die akute Schlafmittelvergiftung.

Wenn man vom Chloralhydrat absieht, das in einigen Fällen zu plötzlichem Herztod geführt hat, ähnlich den seltenen plötzlichen Chloroformtodesfällen, so stimmen die akuten Schlafmittelvergiftungen unter sich wesentlich überein und gleichen in den Grundtatsachen, wie nicht anders zu erwarten, den typischen Narkosesymptomen. Im Vordergrund stehen Bewußtlosigkeit bzw. Koma, Anästhesie, schlaffer Muskeltonus, Abschwächung bzw. Fehlen der Reflexe, auch hier zunächst der Konjunktivalreflexe. Die leichteren Vergiftungen zeigen nur diese Erscheinungen von seiten der Großhirnrinde und des Rückenmarks. Das Koma kann mit Exzitationszuständen, allgemeiner Unruhe, Delirien, Halluzinationen oder epileptiformen Krämpfen wechseln. Aus der Schwere dieser narkotischen Erscheinungen kann man nicht, wie das oft geschieht, die Prognose ableiten. Das als ominös geltende Erlöschen der Sehnenreflexe findet sich bei einer Reihe nicht tödlich endigender Vergiftungen. Aus langdauernder Bewußtlosigkeit sind Vergiftete gelegentlich fast beschwerdefrei erwacht, so daß auch die Dauer nicht als verlässliches Kriterium für die Prognose gelten kann. Maßgebend ist vielmehr, wieweit die Zentren im verlängerten Mark betroffen sind. Das Vasomotorenzentrum wird meist vor dem Atemzentrum gelähmt. Neben einer zentralen Gefäßwirkung kommt auch eine periphere in Betracht, die wenigstens für das Veronal sichergestellt ist (Jacobj [71]). Äußerlich zeigt sich die Vasomotorenlähmung entweder in Röte oder in Blässe der Haut. Die Röte ist als leichter Grad der Lähmung anzusehen, da sie nur zustande kommt, wenn andere große Gefäßgebiete, besonders das Splanchnikusgebiet, noch nicht erheblich dilatiert sind. Die Blässe zeigt dagegen die Gefahr einer Verblutung in die Bauchgefäße an. Die Zyanose ist als hochgradige periphere Gefäßlähmung aufzufassen und hängt nicht mit dem O₂-Gehalt

des Blutes zusammen (Leblanc [90]); auf die Unabhängigkeit von Zyanose und Atemstörung hat auf Grund klinischer Erfahrung Boenheim (724) aufmerksam gemacht. Über den Blutdruck finden sich sehr selten Angaben; nach eigenen Beobachtungen (Veronal und Luminal) war er bei mittelschweren Vergiftungen stets unter 100 mm Hg. Der Puls wird weich, die Amplitude groß. Das Atemzentrum wird in Vergiftungsfällen, wie auch von der Narkose bekannt, erst erregt, dann gelähmt. Die Veränderungen der Atmung, die man bei Vergiftungen sieht, sind einerseits von der Einwirkung auf das Atemzentrum abhängig, stertoröse und Cheyne-Stokessche Atmung andererseits von einem sich ausbildenden Lungenödem. Die rhythmische Atmung wird von Jacobj nicht als zentral bedingt angesehen (Rosenbach [121]), sondern mit der schlechten Kreislauffunktion in Zusammenhang gebracht. Erst durch eine gewisse CO₂-Spannung im Blute würde der Blutdruck wieder so weit gesteigert, daß das schlecht ernährte Atemzentrum genügend Blut erhalte, um auf den CO₂-Reiz anzusprechen. Auf wechselnden CO₂-Gehalt des Blutes führt er auch die wechselnde Weite der Pupille zurück (Hippus). Dieser ist von Römer (815) als wichtiges Symptom der Veronalvergiftung beschrieben worden. Nach eigener Beobachtung tritt er auch bei Luminal- und Adalinvergiftung auf; auf Grund der Jacobjschen Vorstellungen könnte er auch bei anderen Schlafmittelvergiftungen erwartet werden und ist in der Tat nach Einnahme von Amylenhydrat (Buschau [204]) und Chloralhydrat (Drasche [248]) sowie nach hohen Chloraldosen bei Tetanus (Croft [246]) beobachtet. Eine Lichtstarre besteht bei Hippus nicht, doch ist sie bei einigen Schlafmittelvergiftungen beschrieben. Die Pupillen sind meist mittelweit, in einigen Fällen aber auch eng. Von seiten des Urogenitalsystems sind Oligurie, Anurie, Albuminurie und Zylindrurie beobachtet, außerdem Retentio urinae sowie unfreiwilliger Harnabgang. Diese beiden Arten von Entleerungsstörungen kommen auch am Mastdarm vor. Erscheinungen am Magendarmkanal sind: Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen, Koliken, Darmparalyse, Durchfälle oder Obstipation. Starke Schweißausbrüche und Dekubitus sind die häufigsten Erscheinungen der Haut; Exanthem werden sehr selten beobachtet.

Beim Erwachen aus der Bewußtlosigkeit treten ähnliche Erscheinungen auf, wie sie von der Narkose bekannt sind: Erbrechen, Unruhe, Schwindel. Dazu kommen nicht ganz selten Augenmuskelstörungen und Nystagmus, besonders bei der Veronalgruppe. Diese Störungen sowie Schwindel, Ataxie, Artikulations-schwierigkeiten, Hypothermie, Oligurie, Bradykardie erinnern an die Polio-encephalitis haemorrhagica superior (Wernicke), eine Ähnlichkeit, auf die zuerst Oppenheim (807) aufmerksam machte und für die ein pathologisch-anatomischer Befund von Behloradski (732) nach einer Veronalvergiftung erhoben wurde. Die von Bing (12) in einem Falle dieser Erkrankung gefundene abnorme Blutdrucksenkung (auf 35 mm) läßt an die Möglichkeit denken, daß der Blutdrucksenkung bei Schlafmittelvergiftung auch Vorgänge in diesem Gebiet zugrunde liegen.

Der Sektionsbefund bietet nichts Typisches: Hyperämie von Hirn und Lungen, manchmal Blutungen der serösen Häute und im Darm, evtl. Lungenödem oder bronchopneumonische Herde, Degenerationserscheinungen der Leber und der Tubuli contorti. Verhärtung eines Teils der Magenwand fand Palt-auf (559) bei einer Paraldehydvergiftung; gute Konservierung kann an eine

Chloralhydratvergiftung (264) denken lassen. Der Urin soll sich nach Chloral- und Sulfonalvergiftung nicht zersetzen. Eine mikroskopische Untersuchung des Gehirns, die vielleicht Aufschluß geben könnte, ist nur von Behloradski vorgenommen.

Todesfälle durch hohe Dosen sind nicht nach allen Schlafmitteln vorgekommen. Im allgemeinen scheint das 15–20fache der therapeutischen Dosis nicht tödlich zu wirken. Jedenfalls bedeutet das Überstehen einer solchen Vergiftung keinen Vorzug des betreffenden Mittels, da Sulfonal und Veronal in der Regel erst in höheren Dosen zum Tode führen, und nur bei Chloral schon geringere Multipla schlafmachender Dosen tödlich wirken können. Nur von diesen drei Mitteln sind sichere Todesfälle bekannt. Die in der Literatur angeführten Todesfälle nach Paraldehyd und Amylenhydrat sind zweifelhaft. Von Adalin, Bromural, Luminal, Nirvanol, Dial und Trional sind Vergiftungen mit dem 20–30fachen der therapeutischen Dosen beschrieben, ohne daß der Tod eingetreten wäre.

Das Bromural führt selbst in hohen Dosen keine schweren Symptome herbei; dies entspricht dem Fehlen von Nebenwirkungen in therapeutischen Dosen und der allgemeinen Angabe, daß eine Steigerung der Dosis über 0,6 den Effekt nicht beeinflusse. Eine 54jährige Frau konnte nach 12 Tabletten Bromural = 3,6 jederzeit geweckt werden und erwachte nach 9 Stunden spontan und beschwerdefrei (Rieger [232]). Derselbe Autor zitiert einen analogen russischen Fall. Bernstein (227) sah nach 6,0 keine Vergiftungssymptome, Tischler (234) bei einer Frau, die 6,3 im Verlaufe einiger Stunden genommen hatte, nur Übelkeit und Schwäche, die sie verhinderte, sich aufzurichten; Schlaf trat in diesem Falle nicht ein. Müller (231) beobachtete nach 9,0 40stündigen tiefen Schlaf mit erhaltenen Reflexen; das Sensorium war beim Erwachen frei; therapeutische Eingriffe waren nicht notwendig. Einige Stunden nach 12,0 g trat bei einem zu Depressionen neigenden jungen Manne ein maniakalischer Anfall auf; er fühlte sich 14 Tage benommen (Bolten [228]). Ob die Benommenheit auf Konto des Bromurals zu setzen ist, erscheint immerhin nicht sicher.

Das Adalin ist nicht ganz so harmlos. Tödliche Vergiftungen sind zwar nicht vorgekommen, aber zum mindesten unangenehme, in Ausnahmefällen auch bedrohliche Vergiftungsbilder. Neben Schlaf von fast zweitägiger Dauer nach 3,0 (Raschkow [183]), der von bleierner Müdigkeit gefolgt war (4,5 Freund [165], 9,0 Golm [168]), sind auch Erregungszustände beobachtet worden (2,0 Siebelt [186], 15,0 Kirchberg [175]). Pupillenveränderungen zeigen sich nur nach höheren Dosen über 13,0: Miosis in 2 Fällen (Kirchberg [175], Dierling [161]), einmal Mydriasis (17,0 Hirschgereuth [170]). Die Reflexe waren stets vorhanden, ausgenommen bei der schweren Vergiftung, die Hirschfeld (169) nach 15,5 beobachtete. Im Falle v. Hübers (172) (9,0) machte eine Kieferklemme die Magenspülung unmöglich. Als seltene Erscheinungen sind starke Schweiße (Dierling [161]), 60stündige Harnverhaltung (Kirchberg [175]) anzusehen und in einem eigenen Falle Dekubitus, der sich innerhalb 24 Stunden ausbildete und mehrwöchigen Wasserbettaufenthalt erforderlich machte. Es handelte sich um eine alte Frau, die 15,0 genommen hatte, und deutliche Dermographie sowie Hippius bot. Häufiger sind die von

Gregor schon nach therapeutischen Dosen festgestellten Pulsanomalien: Frequenzsteigerung bis 140 und Irregularität (Dierling [161], Kirchengberg [175], Schifftan [185] 10,0, Siebelt [186] 2,0). In den Fällen Siebelt (186) und Dierling (161) waren wegen Kleinheit des Pulses Herzmittel erforderlich. Im Falle Dierling (161) verhinderte dreitägiges Erbrechen jede Nahrungsaufnahme. Große Schmerzhaftigkeit der Muskeln (v. Hüber [172] und eigener Fall) und 8 Tage dauerndes Herzklopfen mit Angstgefühl sind mehr unangenehm als bedrohlich; doch werden im Referate des Falles Nieuwenhuys (180) (3,0) die leider nicht beschriebenen Symptome als bedrohlich angegeben. Dieser Fall wird angefochten (180); es soll sich um eine Veronalvergiftung gehandelt haben, doch zeigt der Fall Siebelt (186), daß auch nach niedrigen Dosen wie 2,0 bedrohliche Symptome vorkommen können. Jedenfalls gibt eine nüchterne Beurteilung den Autoren nicht recht, die die Unschädlichkeit des Adalins beweisen wollen und Dierling (161) angreifen, der auf Grund seines schweren Vergiftungsfalles anregte, den Verkauf zu verbieten. Die Unschädlichkeit des Adalins wird weder dadurch bewiesen, daß ein alter Herr ein Jahr lang täglich ohne Schaden Adalin, und zwar meist 0,25 nahm (Freund [165]), noch durch die Feststellung, daß 13,0 nicht zum Tode geführt hat (Krone [177]). Wie hoch die schädigende Dose über der therapeutischen liegt, ist an sich gleichgültig; sie liegt beim Adalin im Vergleich zu anderen Schlafmitteln, z. B. dem Luminal, bei chronischem Gebrauch zwar sehr hoch, für akute Vergiftungen aber nicht. Hirschfeld (169) beobachtete bei 15,5 Adalin, also dem 20–30fachen der therapeutischen Dosis ein Vergiftungsbild, das dem von 5,0 Luminal, dem 25–50fachen gleich. Die Mißbrauchsmöglichkeit zu einer akuten Vergiftung ist gerade bei den Patienten, denen Adalin verschrieben wird, nicht gering, und die Überwachung durch den Arzt ist um so wünschenswerter, als gerade bei psycholabilen Kranken schon die unangenehmen Erscheinungen die Leistungsfähigkeit schwer beeinträchtigen und die krankhafte Stimmungslage verschlimmern können.

Nach Amylenhydrat ist ein sicherer Todesfall nicht bekannt. Jacobj und Speer (210) haben einen 52 Stunden nach 28,0 eingetretenen Tod auf Amylenhydrat zurückgeführt. Es handelte sich um einen Epileptiker, bei dem die Sektion eine Grippepneumonie mit infarktartigen Nekrosen und Abszeßbildung, sowie eine nicht ganz frische fibrinös-eitrige Pleuritis feststellte; es konkurrierten also drei Todesursachen. Für die Herzschwäche und das Lungenödem ist wahrscheinlich auch die schon bestehende Grippe verantwortlich zu machen; es mag sein, daß das Amylenhydrat wie andere Schlafmittel, Dial und Nirvanol, bei Grippe eine höhere Toxizität entfaltet. Jedenfalls wurde die gleiche Dosis Amylenhydrat im Falle Anker (200) von einem jungen Epileptiker überstanden. Beiden Fällen gemeinsam ist eine profuse Schleimsekretion und stertoröse Atmung. Die Aspirationspneumonie im Falle von Jacobj und Speer hängt wohl mit dem tiefen Koma zusammen. Im Falle Anker fiel besonders die Schläffheit der Glieder auf. Erst nach 5 Tagen war der Kranke wieder gehfähig; die Pupillen waren zuerst weit, später eng, der Puls vorübergehend irregulär. Große Schläffheit, röchelnde Atmung, weicher Puls, enge, lichtstarre Pupillen waren die Erscheinungen, die ein 75jähriger Raucher nach 18,0 bot (v. Hüber [209]). Die Retentio urinae verursachte erhebliche Schmerzen; später bestand eine starke motorische Unruhe, die Fesselung notwendig machte.

Nach 30 Stunden erwachte er mit dumpfem Kopf und Schwindel. Der Geruch nach Amylenhydrat war deutlich.

Dem Paraldehyd sind 6 oder 7 Todesfälle zugeschrieben worden. Abgesehen von einem Falle, den Paltauf (558) sezierete, und in dem das gleichzeitig genommene Chloralhydrat die Todesursache gewesen sein dürfte, sind diese Fälle aus England berichtet. Einigermaßen beschrieben sind nur zwei Fälle. Im Falle Lovell Drage (550) soll eine 46jährige Frau, die jahrelang an Emphysem, Bronchitis und Herzkrankheit gelitten und mit verschiedenen Arzneimitteln, darunter auch Paraldehyd, Mißbrauch getrieben hatte, in 33 Stunden etwa 52,0 zu sich genommen haben. Nach der letzten Dosis von 8,0 traten Schweiß, Zyanose und intermittierender Puls auf. Die Patientin starb nach 3 Stunden. Eine Sektion wurde nicht gemacht; Lovell Drage hat die Kranke nicht selbst behandelt; er vermutet, daß sie mehr genommen hat, bedauert, daß die Angabe der Dosis auf „unbekräftigten“ Aussagen der Pflegerin beruht, und hebt hervor, daß Pflegerinnen häufig Arzneimittel auf eigene Faust ohne Wissen und Willen des Arztes verabreichen. In einem anonym veröffentlichten Falle (566) hat eine delirierende Kranke mit prognostisch schlechtem Typhus versehentlich 25,0 erhalten; sie war nach 5 Minuten ruhig und nach 4 Stunden tot. Die anderen Fälle (534) sind nicht beschrieben. Wahrscheinlich handelt es sich um Koronerurteile, d. h. behördliche Urteile, die bei plötzlichen Todesfällen irgendeine Todesursache feststellen, um unnötige Untersuchungen durch den Staatsanwalt zu vermeiden. Die Ursache selbst ist nebensächlich; früher wurde in unklaren Fällen die göttliche Macht bezichtigt, jetzt werden irgendwelche Medikamente, deren Einnahme erwiesen ist, beschuldigt. Diesem „naturwissenschaftlichen“ Denken unserer fortgeschrittenen Zeit sind die Paraldehydtodesfälle mit größter Wahrscheinlichkeit zu verdanken, denn selbst erheblich höhere Dosen bis zu 150,0 haben in anderen Ländern nicht zum Tode geführt. Nach 32,0 wurde die Atmung unregelmäßig und beschleunigt, vorübergehend trat Zyanose auf. Die Wiederherstellung war nach 56 Stunden vollendet (Savard [564]). Probst (114) sah nach 50,0 und 60,0 20- bzw. 22stündigen Schlaf, Raimann (560) 19stündigen. Ein weiterer Fall von Probst (114) gleicht dem von Lovell Drage insofern, als es sich auch um eine paraldehydgewohnte Frau handelt. Diese war sehr zart und wog nur 47,5 kg, so daß die von ihr genommene Dosis von 150,0 über 3,0 auf das Kilogramm Körpergewicht ausmacht. Sie bekam einen Erregungszustand mit Sprachstörung, später ein typisches Delirium. Die Kniereflexe waren schwer auslösbar, der Blutdruck sank kaum. Über 100,0 überstand auch ein Fall Mackenkies (553); nach 24 Stunden erfolgte freies Erwachen.

Bei einer Vergiftung nach 8,0 Hedonal (Lederer [385]) trat sehr bald Erbrechen ein. Es bestanden Schwindel und Muskelschlaffheit, daneben Schüttelkrämpfe und Zähneknirschen. Trotz kurzdauernder Zyanose waren Blutdruck und Atmung nicht verändert. In dem an Menge vermehrten Urin war eine Spur Eiweiß und erhöhter Chlorgehalt nachweisbar.

Das Chloralhydrat hat nach der Bornträgerschen (242) Zusammenfassung bis 1890 44 Todesfälle verursacht, nach Kobert bis 1889 103; dazu kämen aus der späteren Zeit die Fälle Murphy, Berliner (240) und 4 Todesfälle in der Irrenanstalt Portsmouth (287). Bornträger (242) hält alle Todesfälle unter 8,0 für zweifelhaft und kommt wohl dadurch zu seinen geringeren

Zahlen. Der erste bekannt gewordene Fall (Fuller [253] 2,0) führte in 35 Stunden zum Tode. Aufregung und Bewußtlosigkeit wechselten; die Kreislaufschwäche machte sich früh bei guter Herztätigkeit bemerkbar. Andererseits sind Dosen von 20,0—30,0 überstanden worden (Levinstein [266 und 267], Litten [271]). Nach Husemanns (260a) Versuchen könnte dies dem Umstand, daß das Mittel in Substanz genommen war, zuzuschreiben sein. Es wurde sowohl Miosis wie Mydriasis beobachtet. Ein Fall von Levinstein, der genas, zeigte in wiederholten Anfällen livide Verfärbung und Respirationstillstand. Die Temperatur betrug 39,5 eine halbe Stunde später war der Patient blaß und maß 32,9; späterhin stieg die Temperatur aber wieder auf 38,7. Es bestanden Trismus und Krämpfe der oberen Extremitäten. Im anderen Falle Levinsteins war die Atmung ungestört, der Kranke war eiskalt; im Urin war Zucker. In den zwei Fällen von Litten (271) trat am 4. Tage nach 30,0 bzw. 50,0 (zum Teil erbrochen) ein papulöses Exanthem auf. Die Frau, die 50,0 genommen hatte, starb. Unter bestimmten Umständen werden hohe Dosen ertragen; so bekam ein 14-jähriger Junge mit Tetanus 32,0 in 24 Stunden (Andrew und Stevenson [236]). Daneben kommen akute Todesfälle offenbar durch Herzwirkung vor, manchmal nach hohen Dosen, manchmal auch nach therapeutischen. Die betreffenden können wenige Minuten nach der Einnahme zusammenstürzen und innerhalb einer Stunde tot sein. Diese Todesfälle scheinen hauptsächlich bei längerem Gebrauch vorzukommen; den ersten Fall dieser Art beobachtete Crichton Browne (244). Liebreichs (269) Zweifel wurden durch spätere ähnliche Fälle entkräftet.

Daß 100,0 Sulfonal nicht tödlich wirkten, muß der nach 6 Stunden vorgenommenen Magenspülung zugeschrieben werden (Neisser [630]); denn 50,0 (Hoppe-Seyler und Ritter [611]), sowie Dosen von etwa 40,0 (Brit. med. Journ. [664]) und um 30,0 (Bolle [594a], Fränkel [601], Knaggs [620]) wirkten tödlich. Nur ein Arbeiter der Firma Riedel (641), der ca. 30,0 nahm, war nach 4-tägigem Schlaf ohne weitere Störung am 5. Tage wieder hergestellt. Dieser Fall ist nicht von ärztlicher Seite veröffentlicht, und die Symptomlosigkeit der Vergiftung steht im Widerspruch zu Vergiftungen mit viel kleineren Dosen. In 3 Todesfällen ist Pneumonie als Todesursache angegeben, in 4 weiteren wahrscheinlich. Der Tod trat am 3.—6. Tage ein, nur in einem Falle (Brit. med. Journ. [664]) innerhalb 24 Stunden; von den genommenen 40,0 soll noch eine große Menge im Magen gefunden worden sein. Im Urin wurde zweimal Azeton nachgewiesen (Bolle [594a], Zeigler [665]). Eine junge Frau überstand die nach 23,0 aufgetretene Pneumonie und erholte sich, obwohl die Sehnenreflexe drei Tage lang gefehlt hatten (Hind [609]). Geringere Dosen sind stets überstanden worden, boten aber zum Teil recht schwere Erscheinungen. Zeigler (665) mußte nach 8,0 die künstliche Atmung vornehmen; im Falle Richmond (640) war bei einer gleichen Dosis die Atmung nicht hörbar und der Puls an der Arteria radialis nicht fühlbar; die Extremitäten waren kalt und blau. Gillet (603) sah nach 4,0, die innerhalb 4 Stunden genommen waren, pausierende Atmung, schwachen Puls und starke Abkühlung. Alle Fälle zeigten erhebliches Betroffensein der Atmung entgegen dem allgemein gegebenen differentialdiagnostischen Schema zwischen der Schlafmittel- und Morphinumvergiftung. In 2 Fällen traten Verwirrung, Delirien und Halluzinationen auf. Muskelzuckungen (603) (auf 4,0), träge Jaktationen (630) (100,0) und tetanische

Kontraktionen (31,0) bestanden in gut und tödlich ausgehenden Fällen. Erythem (5,00) und Papeln (100,0) sind unabhängig vom Ausgang beobachtet worden. Starke Schweißse sind nur in tödlich ausgehenden Fällen (Knaggs [620] und Hoppe-Seyler [611]) angegeben; eine Beziehung zur Prognose dürfte aber nicht bestehen. Schleimhautpetechien traten nach 31,0 auf, Ekchymosen an Pleura und Dünndarm fanden Hoppe-Seyler und Ritter (611) bei der Sektion. Von abnormem Pupillenverhalten wird nur Mydriasis angegeben. Im Falle Knaggs (620) war die Reaktion zunächst, entsprechend der Erweckbarkeit, erhalten trotz des tödlichen Ausgangs. Unter den Todesfällen finden sich auch Männer; die Vergiftungsfälle durch Dosen unter 23,0 betreffen nur Frauen.

Das Trional hat nur selten zu akuten Vergiftungserscheinungen geführt. Ein tödlicher Ausgang wurde nie beobachtet. Rosenfeld (698) sah klonische Zuckungen nach 8,0 und 16,0, Collatz (676) einen epileptischen Anfall bei einem Epileptiker eine Viertelstunde nach Einnahme von 8,0. Erbrechen trat auf in den Fällen Collatz (678), Wightwick und Rolleston (8,0), Böttiger (676) (4,0); Zyanose im Falle Mackintosh (686) (12,0 und 1,3 Veronal). Zum Kollaps kam es in den Fällen Rosenfeld (698), einem anonymem Fall (687) (25,0) und Wightwick und Rolleston (709a). In diesem Falle fehlten die Kniereflexe bis zum 4. Tage. Barany (667) sah nach 10,0 einen mehrere Tage lang bestehenden Nystagmus rotatorius.

Die Veronalvergiftung ist zweifellos die häufigste Schlafmittelvergiftung. Aus der Literatur lassen sich etwa 100 Fälle zusammenstellen, die wohl nur einen Bruchteil der wirklich vorgekommenen darstellen. Boenheims (734) 16 Fälle machten 5,7% aller ins Krankenhaus aufgenommenen Vergiftungen aus. Tödlich verliefen nach Hoges (774) kürzlich erschienener Zusammenstellung 24 Fälle. Er erwähnt nicht die Todesfälle von Weitz (837), 2, Pariser (808), Davies (746), Gautier (762) und Brit. med. Journ. (845), je 1, sowie 5 Fälle von Boenheim (734). Zu diesen weiteren 11 Fällen kämen noch 20 nicht beschriebene, von Willcox (838) erwähnte Todesfälle, so daß im ganzen über 50 vorlägen. Trotz der berechtigten Zweifel an den englischen Todesfällen mag diese Zahl zutreffen, da lange nicht alle Fälle veröffentlicht werden und Veronal ein sehr beliebtes Selbstmordmittel darstellt. Es heißt den Tatsachen Gewalt antun, wenn Moszeik (800) aus einer Beobachtung, in der 7,0 überstanden wurden, den Schluß zieht, daß sich Veronal zu Selbstmordzwecken nicht eigne. Vielmehr ist die dem Veronal in therapeutischen Dosen eigene Zuverlässigkeit auch in toxischen Dosen vorhanden, wobei als tödliche Dosis 10,0 anzusehen ist; eine höhere Dosis ist nur dreimal überstanden worden (Römer [815], Krause [787], Glaubitz [42]). Dosen von 8—9 g haben sich in einer Reihe von Fällen noch als tödlich erwiesen. Abgesehen von den schon erwähnten Todesfällen nach therapeutischen Dosen sind nur 4 sicherstehende Todesfälle nach geringeren Dosen vorgekommen; Gautier (762) 4,5, Rumpel (821) 5,0, Zörnlaib (843) 6,0, Davies (762) 6,0 bis 7,0. In den Fällen Russel und Parker (822) und Willcox (838) ist die Dosis unbekannt und wird als kleiner angenommen. Willcox (838) hält 3,0 für eine tödliche Dosis, was nur auf Grund des oben charakterisierten statistischen Materials in England erklärlich ist.

Soweit die Zeit des Todeseintritts angegeben ist, fällt er 5 mal in die ersten 24 Stunden, 4 mal auf den zweiten, 9 mal auf den dritten oder noch auf einen

späteren Tag; die Extreme liegen bei 6 Stunden (Römer [815]) und 7 Tagen (Weitz [837]). Als Todesursache kommt also nur in seltenen Fällen die Narkose in Betracht, sondern in der Regel eine ihrer Folgeerscheinungen; meist eine Bronchopneumonie.

Ebensowenig wie die Schnelligkeit des Todeseintritts in Beziehung zu der Höhe der Dosis steht, läßt sich auch aus den klinischen Erscheinungen mit Bestimmtheit die Prognose stellen. Nach 4- und 6tägigem Koma ist Heilung beobachtet worden (Munro [830], Browning [736], Fraser [760]). Ebenso kann trotz Fehlen des Sehnenreflexes Genesung eintreten (Glaubitz [42], Masey und Drapier [798a], Römer [815], Rosendorf [817], Souper [828], Sowden [829], Weitz [837]). Pupillenstarre in gut ausgehenden Fällen kommt ebenfalls vor (Carafoli [738], Gwozdecki [768], Gerhards [764], Krause [787]). Katheterisieren war bei tödlichem und gutem Ausgang notwendig. Inkontinenz der Blase ist bei zahlreichen nicht tödlichen Fällen beobachtet worden, ebenso Incontinentia alvi; es ist wohl Zufall, daß beides bei tödlichem Ausgang nie angegeben wurde. Subnormale Temperaturen sind bei tödlichem Ausgang häufiger beobachtet (Umbert [825], Weitz [837]) als bei gutem Ausgang; doch ist bei einem solchen auch einmal 35,2 festgestellt worden (Weitz [837]). Das gleiche gilt von den Temperatursteigerungen, die wohl stets als Zeichen einer sich ausbildenden Bronchopneumonie anzusehen sind. Das Fieber kann schon nach etwa 24 Stunden auftreten (Schneider [826], Steinitz [830], Willcox [838], Weitz [837]), meist jedoch im Verlauf des zweiten oder dritten Tages; es kann sehr hohe Grade erreichen, über 41° (Hampke [770], Russel und Parker [822]); German (zit. 779a) beobachtete sogar 42,5. Eine Bronchopneumonie ist prognostisch ungünstig, doch sind einige Ausnahmefälle mit gutem Ausgang bekannt (Rosendorf [817], Weitz [837], Willcox [838]). Die Atmung ist meist beschleunigt und oberflächlich, eine Frequenz bis zu 44 Atemzügen ist bei gutem Ausgang beobachtet worden (Rosendorf [817]). In anderen Fällen ist die Atmung tief, laut und schnarchend (Steinitz [830], Souper [828]), war sogar von Trachealrasseln begleitet in den genesenden Fällen von Steinitz (830) (6,0—7,0); auch nach hohen Dosen kann die Atmung unbeeinflusst sein (Munro [803] 8,0, Gwozdecki [768] 9,0, Carafoli [738] 11,0). Cheyne-Stokessche Atmung ist prognostisch ungünstig, aber nur in einem geringen Teil der Todesfälle aufgetreten. Der Puls ist in der Regel beschleunigt, etwa der Atembeschleunigung entsprechend; er kann jedoch zu Anfang, ehe Fieber auftritt, bei beschleunigter Atmung in jeder Beziehung normal sein, z. B. Steinitz (830). Die übrigen Eigenschaften — Stärke und Regelmäßigkeit — scheinen erst bei auftretendem Fieber zu leiden. Über den Blutdruck fand Hoge nur einmal eine als wahrscheinlich bezeichnete Angabe bei Krauß (787a). In eigenen Fällen war die Erniedrigung stets deutlich. Der Blutdruck kann nach Rückgang der übrigen Vergiftungserscheinungen noch weiter sinken und am zweiten und dritten Tag niedriger sein als am ersten. Zyanose kann in klinisch leichten Fällen vorhanden sein, in schweren fehlen. Auch sie kann in späteren Tagen deutlicher werden, zeigte sich bei Anlegung der Armmanschette zur Blutdruckmessung in allen Fällen. Prognostisch gut scheint die seltene Pulsverlangsamung bei normaler Atmungsfrequenz zu sein (Gwozdecki [768], Carafoli [738]); doch ist der Ausgang bei beschleunigter Atmung und schnellem, schwachem Puls (Fraser [760]) nicht notwendig schlecht. Ein starker Dermo-

graphismus, der sich beim Prüfen der meist fehlenden Bauchdeckenreflexe zeigt, ist verdächtig. Er ist jedoch nicht immer vorhanden und kann nach eigener Erfahrung *sub finem vitae* wieder verschwinden. Prognostisch ungünstig scheinen starke Schweißse zu sein. Die Ausbildung von Erythemen und Blasen (Fraser [760], Munro [803], Krause [787], Rosendorf [817], Weitz [837]) beansprucht einige Tage; diese Fälle sind bis auf einen Fall Frasers (760) — eine Veronal gewohnte Frau bekam am dritten Tage ein Exanthem und starb am fünften — alle genesen. Dekubitus wurde von Krause (787) beobachtet und von Lichtenstern (793); in diesem Falle beanspruchte die Heilung des großen Dekubitus viele Wochen; außer 8,0 g Veronal waren hier 6,0 Pyramidon genommen worden; trotzdem (Starkenstein [725]) bestand 48stündiges Koma.

Entsprechend dem tiefen Koma ist die Muskulatur meist schlaff; die wenigen Fälle, in denen gleich eine Tonussteigerung beobachtet wurde (Fraser [760]), Gwozdecki [768]) genasen. Unruhe und Jaktationen in den nächsten Tagen (Martin [418], Gerhartz [764]) wurden bei Vergiftungen mit gutem Ausgang beobachtet, nur einmal von Weitz (737) in einem Falle, der sehr spät, am siebten Tage, tödlich endete.

An den Pupillen ist Miosis die Regel; Mydriasis ist nicht, wie man nach der Jacobschen Erklärung als Erstickungssymptom vielleicht annehmen könnte, prognostisch ungünstig (Clark [742], Gwozdecki [768], Krause [787]). In den gleichen Fällen war auch Pupillenstarre vorhanden, die also auch nicht als Zeichen eines schlechten Ausganges bewertet werden darf. Umgekehrt sind bei erhaltener Pupillenreaktion Todesfälle vorgekommen. Der Hippus ist zwar diagnostisch wertvoll, aber prognostisch ohne Bedeutung. Nystagmus, Doppeltsehen und andere Augenstörungen sowie Schwindel und Rausch treten naturgemäß meist in der Genesung hervor, nur einmal bei sich langsam entwickelndem Koma (Weitz [836]).

Albuminurie ist ein seltener Befund. Rommel (818) stellte fest, daß in Fällen, in denen keine Eiweißausscheidung bestanden hatte, Degenerationserscheinungen in den Tubuli contorti nachweisbar sind.

Für die Diagnose ist das Fehlen der Hautreflexe und starke Dermographie, eventuell sogar mit Blutaustritt am ehesten verwendbar. Eine Sicherung der Diagnose ist jedoch nur durch den Veronalnachweis im Harn möglich. Post mortem wurde Veronal von Umber auch in der Leber nachgewiesen. Wenn sich in genesenden Fällen Erscheinungen ausbilden, die an die Wernickesche Polioenzephalitis erinnern, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Veronalvergiftung groß; ebenso in schweren Fällen, wenn sich eine Bronchopneumonie ausbildet.

Luminal in hohen Dosen — 2,4 Ungar (477), 5,0 Hering (446) — führt zu schwerem Koma mit fehlenden Reflexen, aussetzender bzw. Cheyne-Stokesscher Atmung, Hypothermie, Miosis mit Lichtstarre. Im Falle Ungar (427) trat wiederholt Erbrechen auf; Schwindel und Sehstörung bestanden länger als 14 Tage; starke Ataxie war in einem Fall eigener Beobachtung noch am 5. Tage nach 4,0 vorhanden; dagegen konnte der Kranke Herings nach 24 Stunden beschwerdefrei entlassen werden. Hypostatische Pneumonie und Lungenödem sind bei akuten Vergiftungen nicht beobachtet worden. Diese betrafen freilich jüngere Leute. Bei mehrtägigem Gebrauch therapeutischer Dosen sind sie bei alten Leuten freilich vorgekommen. Obwohl nur zwei Luminalvergiftungen beschrieben sind, ist es wohl doch berechtigt, auf diesen Unterschied gegenüber

akuten Veronalvergiftungen hinzuweisen. Er ist aus theoretischen Gründen interessant, da von Jacobj die Ausbildung des Lungenödems auf die Kreislaufwirkung zurückgeführt wird, diese (Blutdruck, Exantheme) jedoch beim Luminal größer ist als beim Veronal. Man müßte daher annehmen, daß Luminal nicht als Kapillargift wirkt wie das Veronal, sondern die Blutdrucksenkung an anderer Stelle zustande kommt, vielleicht in dem Gebiete der Wernickeschen Polioenzephalitis, da die entsprechende Störung im Ungarischen Falle sehr ausgesprochen war.

Eine Nirvanolvergiftung nach 2,7 hatte kalten Schweiß, Mydriasis und Pulslosigkeit zur Folge (Schlichtegroll [527]). In der Rekonvaleszenz zeigte sich motorische Unruhe und Abnahme der Sinnesempfindungen (Gesicht, Geschmack, Geruch). Dagegen beobachtete Pensky nach 2,4 Lichtstarre und fehlende Reflexe; das Mädchen erwachte nach 12 Stunden. Im Falle Glau-bitz (509) war 24 Stunden nach 4,0 nur Somnolenz vorhanden. Die engen Pupillen reagierten auf Licht, am zweiten Tage ließ die Patientin unter sich und war zyanotisch und kühl, später trat hohes Fieber auf. Der Schlaf wurde durch Halluzinationen und später durch Unruhe gestört. Die Genesung nahm 14 Tage in Anspruch. Eine Frau zeigte nach 4,0 leichte Herzschwäche und in der Rekonvaleszenz Augenmuskelerstörungen (Gellhorn [518]). 5,0—6,0 (Golliner [410]) bewirkten bei einer Frau tiefe Bewußtlosigkeit, erst am 4. Tage konnte sie Auskunft geben. Die Temperatur stieg auf 38,0, der Puls war vorübergehend klein, therapeutisch wurden nur Abklatschungen vorgenommen. In keinem dieser Fälle sind Störungen der Niere, wie sie von Majerus auf Nirvanolgebrauch zurückgeführt wurden, aufgetreten.

Über Vergiftungsfälle mit 0,7—2,4 Dial bzw. Didial berichten Christoffel (335) und Müller (343); dieser gibt auch einen japanischen Fall ausgiebig wieder. Koma mit fehlenden oder schwachen Reflexen, Zyanose, bedrohliche Gefäßparalyse, Hypothermie, später Fieber und Exzitation, ataktische Störungen, Augenflimmern und Ohrensausen sind die beobachteten Erscheinungen. Todesfälle sind nicht bekannt.

Das Dreifache der therapeutischen Somnifendosis führte bei einer jungen tuberkulösen Frau zu recht bedrohlichen Erscheinungen (Dietlen [586]). Schlechter Puls und Trachealrasseln erforderten wiederholten Gebrauch von Exzitantien. Später traten Erregungszustände und Klioni auf; das Bewußtsein war nach 48 Stunden wiederhergestellt.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die Differentialdiagnose, um welche der verschiedenen Schlafmittelvergiftungen es sich handelt, im Einzelfalle nicht gestellt werden kann. Die Angabe von Hoge, daß bei der Sulfonalvergiftung im Gegensatz zu der Veronalvergiftung die Reflexe vorhanden seien, trifft nicht zu (Hind [609], Wightwick und Rolleston [109a]); auch braucht bei der akuten Sulfonalvergiftung keine Porphyrinurie vorhanden zu sein. Ebensowenig sind die in der Literatur aufgestellten Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose gegenüber anderen Vergiftungen brauchbar. Es gibt eine Reihe von Vergiftungsbildern, die der Schlafmittelvergiftung durchaus gleichen können. Die wichtigste ist die Opium-Morphium-Vergiftung, bei der sogar auch das Bild der Polioenzephalitis Wernicke auftreten kann (Leyser [96a]). Hoge (774) gibt differentialdiagnostisch an: bei Morphin Miosis und langsamer Puls, bei Veronal mittelweite Pupillen und guter, beschleunigter Puls. Doch ist

Miosis nicht nur bei Veronalvergiftungen sehr häufig angegeben worden, sondern auch bei zahlreichen anderen Schlafmittelvergiftungen, freilich nicht so regelmäßig wie nach Morphin, und auch bei diesem kommt, wenn auch sehr selten, Mydriasis vor (Taylor [136]). Die Pulsverlangsamung als Zeichen der Morphiumvergiftung findet sich zwar in den Lehrbüchern von Kobert und Jaksch, aber die Lenhartzsche (95) Zusammenstellung zeigt einwandfrei, daß eine Pulsbeschleunigung zu einer Zeit, in der die Atmung deutlich verlangsamt ist, die Regel bildet. Bei der Schlafmittelvergiftung pflegen Atmung und Pulsfrequenz miteinander zu steigen. Hierauf mag sich in einigen Fällen unter Berücksichtigung des Grades der Miosis eine Differentialdiagnose stellen lassen. Auch eine Antineuralgikavergiftung kann unter dem gleichen Bilde wie eine Schlafmittelvergiftung verlaufen (Antipyrin, Barrs [5a] und Blore); sie ist freilich viel seltener. Eine Vergiftung mit den vom Anilin sich ableitenden Antineuralgizis, Phenazetin und Antifebrin kann man an der auf Methämoglobinbildung beruhenden starken Blausucht erkennen. Das gleiche gilt für Nitrobenzol- und Nitritvergiftung. Die Blutuntersuchung wird die Diagnose sichern. Diese ist ebenfalls bei der CO-Vergiftung erforderlich. Als einfachste Probe empfiehlt sich starke Verdünnung nach Haldane, bei der CO-Blut rot bleibt, normales Kontrollblut gelbgrünlich erscheint. Hier sind die Begleitumstände, unter denen der Vergiftete gefunden wird, von großem Wert. Durch ihre Berücksichtigung kann auch die Alkohol-, H₂S- und Zyankaliumvergiftung ausgeschlossen werden. Bei diesen Vergiftungen wird außerdem der Geruch, wie auch beim Nitrobenzol, die Diagnose ermöglichen. Unmöglich ist die Abgrenzung gegen die freilich seltene zerebrospinale Arsenikvergiftung (Heffter [651]); Jacoby (670) hat auf die pharmakologische Ähnlichkeit zwischen Arsenik und Veronal hingewiesen, eine Ähnlichkeit, die sich klinisch nicht nur in dieser seltenen Vergiftungsform, sondern auch im Auftreten von Bronchopneumonien (Taylor) und Exanthenen zeigt. Noch eine Reihe Alkaloidvergiftungen und Pilzvergiftungen können ähnliche Bilder bieten. Vom therapeutischen Standpunkt ist es interessant, daß eine Migräninvergiftung (Henneberg [56a]) ein der Schlafmittelvergiftung ähnliches Bild hervorrief, obwohl in ihm das bei Schlafmittelvergiftungen empfohlene Koffein enthalten ist, und zwar eine Dosis von 0,1 auf etwa 0,9 Antipyrin.

Es ist ohne weiteres klar, daß unsere theoretischen Kenntnisse uns keine Stütze bieten können, wenn es sich um Vergiftungen mit sehr großen Dosen handelt, da in ihnen die bei geringen Dosen auftretenden Unterschiede der Wirkungsweise verschwinden. Dies gilt besonders für die Stoffe, die rasch zu irgendeiner Art von Betäubung führen. Auch die Unterscheidung zwischen narkotischen Stoffen und einfach betäubenden, d. h. solchen, die die O₂-Versorgung des Gehirns schädigen (Stiekoxydul und Azetylen, Wieland [550]), läßt sich in einem Vergiftungsfall wohl kaum ermöglichen. Ist doch sogar die Vergiftung mit Kohlenoxyd, dessen Wirkungsweise wir genau kennen und die sich grundlegend von der der Schlafmittel unterscheidet, im klinischen Anblick vollständig der Schlafmittelvergiftung in einer Reihe von Fällen gleich. Auch sind die Stimmen, die einen nervösen Angriffspunkt des Kohlenoxyds behaupten, noch nicht verstummt. Ehe die Blutwirkung des Kohlenoxyds bekannt war, wurde von Klebs (76/77) für die narkotische Wirkung des Kohlenoxyds auf Grund der Sektionsbefunde und der experimentellen Untersuchung eine Theorie der

Narkose durch Entstehung von Hirnhyperämie aufgestellt, analog zu späteren Schlaftheorien. Ähnliches gilt für den früher ebenfalls zu den Narkotizis gerechneten Schwefelwasserstoff, der die gute Wasserlöslichkeit mit den betäubenden Gasen gemein hat und infolge seiner irritierenden Wirkung schnell zu Lungenödem führt. Eine rein symptomatische Diagnosenstellung könnte also zur Annahme einer Schlafmittelvergiftung verleiten.

Praktisch wesentlich ist eine genaue Vorgeschichte. Empfehlenswert ist die Beachtung des Geruchs der Atemluft, die eine Reihe von Giften auszuschließen ermöglicht. Untersuchung des Urins, um Verwechslung mit Coma uraemicum und diabeticum auszuschließen, ist erforderlich. Im übrigen ist die richtige Diagnosenstellung für die Behandlung erfreulicherweise nicht erforderlich, da diese ganz allgemein auf Entfernung von Giftstoffen aus dem Magen und Bekämpfung der bedrohlichen Symptome gerichtet ist, aber von Gegengiften gegen spezielle Vergiftungen nach unseren heutigen Kenntnissen nicht viel zu halten ist.

Zur Entfernung noch vorhandenen Giftes dient die Magenspülung und die Einführung von Tierkohle (Lichtwitz [95b]), um die durch die Spülung nicht entfernten Giftreste zu adsorbieren. In der Regel wird das Mittel abends vor dem Schlafengehen genommen, die Vergiftung aber erst am Morgen bemerkt. Nach Bachems Untersuchung über die Verweildauer im Magen — am Hunde — ist nach 6 bis 8 Stunden kein Veronal mehr vorhanden; es wäre also für eine Magenspülung in der Regel zu spät. Trotz der großen Ähnlichkeit der Verhältnisse im Menschen- und Hundemagen ist ein Versuch, etwaige Giftreste zu entfernen, wenn ein Menschenleben auf dem Spiele steht, unbedingt ratsam. Durch irgendwelche Umstände können die Motilitätsverhältnisse derart verändert sein, daß doch noch Gifte im Magen vorhanden sind, z. B. bei der immerhin nicht seltenen Kombination mit Morphiumvergiftung. Der Aderlaß bietet eine zweite Möglichkeit Gift aus dem Körper zu entfernen und durch Nachströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn die Giftkonzentration im Blut herabzusetzen. Vor intravenöser Infusion warnt Jacoby (71), da sie eine Belastung des Kreislaufs darstellt. Er empfiehlt Hochlagerung und Einwicklung der Beine, damit das vorhandene Blut nicht dort stagniert, sondern lebenswichtigen Gebieten zur Verfügung steht. Hochlagerung des Kopfes, die sowohl wegen der Hirnhyperämie als auch wegen der Gefahr hypostatischer Lungenprozesse empfehlenswert wäre, ist nirgends angegeben. Medikamentös ist in England das Strychnin üblich, und zwar in wiederholten kleinen Dosen, während Liebreich (269) es in hohen Dosen von 5 mg empfohlen hat. Nach den Untersuchungen von Bachem (230) verdient Koffein den Vorzug vor Kampfer und Adrenalin. Auch derjenige, der sonst einer Polypragmasie abhold ist, wird in bedrohlichen Fällen alle Register ziehen und Adrenalin und Kampfer nicht verschmähen. In einem Falle eigener Beobachtung hielt die Blutdrucksteigerung auf Adrenalin, die schneller eingesetzt hatte als nach Koffein, etwa 1½ Stunden an, während die Koffeinwirkung nach 20 Minuten abgeklungen war. Kampfer empfiehlt sich auch als allgemeines Stimulans; in England sind Äther- und Alkoholeinspritzung beliebt. Dort spielen die Hautreize mechanischer und thermischer Art eine größere Rolle als bei uns, vermutlich zu Recht, da die größere Häufigkeit der Vergiftungen in England eine größere Erfahrung ermöglicht; vor Bädern zur Beruhigung oder Ermunterung ist jedoch zu warnen. Atemstörungen werden durch Lobelinchlorhydrat, das intravenös injiziert wird, bekämpft (Eckstein, Rominger

und Wieland [26]. Höchstenbach [61]); ist dieses nicht zur Hand, so kann man mit kleinen Mengen Kampferöl 0,2–1,0 bei vorsichtiger intravenöser Injektion die aussetzende Atmung wieder in Gang zu bringen versuchen; bei beschleunigter Atmung ist es wirkungslos. Ein Versuch, die Narkose zu brechen durch Pyramidon, wie dies Starckenstein (725) in Tierexperimenten gelang, kommt nicht in Betracht, denn diese Unterbrechung ist nur von sehr kurzer Dauer; eher käme intravenöse Kampferwasserinjektion in Betracht nach Leos Tierversuchen (95a). Weitere Maßnahmen beziehen sich auf Blasenentleerung und Pflege der Haut zur Vermeidung von Dekubitus.

Es sind in nicht seltenen Fällen kombinierte Vergiftungen beobachtet worden. Die Kombination mit einer Morphinvergiftung ist deshalb wichtig, weil Morphin eines der wenigen Mittel ist, für die bestimmte Gegengifte angegeben sind. Es sind dies das Atropin und das Kalium hypermanganicum. Lenhartz (95) ist auf Grund eigener Erfahrungen und einer Zusammenstellung von über 150 Fällen zu dem Ergebnis gekommen, daß ein günstiger Einfluß des Atropins nicht nachweisbar ist, daß vielmehr das Atropin die Prognose eher verschlechtert. Bornstein (13) hat eine Wirkung des Atropins auf das bei der Morphinvergiftung besonders gefährdete Atemzentrum experimentell nicht nachweisen können, sah aber gute Erfolge vom Adrenalin. In den Fällen, in denen eine kombinierte Morphin-Schlafmittelvergiftung vorliegt, ist die Adrenalininjektion wohl der Atropinbehandlung vorzuziehen. Spülung mit Kalium permanganicum in den Fällen, in denen das Morphin per os aufgenommen wurde, ist zweckmäßig, da sich dann ungiftiges Oxydimorphin bildet. Die Behauptung Moors, daß es, auch subkutan injiziert, diese Wirkung entfalte, ist grotesk und schon vor einer Reihe von Jahren in scheinbar vergessenen Arbeiten tierexperimentell widerlegt (Sharp [128]), Thomston und Holt [137]).

Die Schlafmittelsucht.

Wie Gregor bei seinen Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit gefunden hat, bildet sich sehr bald eine Gewöhnung in dem Sinne aus, daß der Organismus, um das Optimum seiner Leistungsfähigkeit zu erreichen, neuer Zufuhr bedarf. Es gilt dies nach seiner Versuchsanordnung sogar für Personen, die auch ohne Schlafmittel gut schlafen. Ob die Abnahme der Leistungsfähigkeit auf geringerer Frische oder einer gewissen erregten Zerstreutheit beruht, gibt er nicht an. Nach den klinischen Erfahrungen an Schlafmittelsüchtigen ist es wahrscheinlich, daß es sich um Erregungszustände handelt. In den einfachsten Fällen handelt es sich nur um eine solche Abhängigkeit der Leistung von regelmäßiger Schlafmitteleinnahme. In schwereren Fällen, bei denen die Dosis über die therapeutische gesteigert war, können sich schon während des Gebrauchs Störungen einstellen, die selten stuporöser Art sind, häufiger erregter. Die Entziehung hat dann Delirien zur Folge. Somatisch finden sich manchmal Abmagerung, Anämie, Tremor und Schweiß. Treten ataktische Störungen in den Vordergrund und weist gleichzeitig die Psyche ein läppisch-heiteres Wesen auf, so entstehen Bilder, die an das der progressiven Paralyse erinnern; ein Bild, das einerseits schon bei therapeutischem Gebrauch angedeutet sein kann, andererseits nicht nur bei Mißbrauch von Narkotizis der Fettreihe eintritt, sondern auch in typischer Weise für das Brom beschrieben ist (Seguin,

Böttger [14]). In anderen Fällen, besonders bei den Schlafmitteln der Sulfonal- und Veronalgruppe, können wie bei der akuten Vergiftung Erscheinungen sich einstellen, die an die Polioencephalitis haemorrhagica superior erinnern. Die psychischen Symptome sind häufig dadurch modifiziert, daß es sich um Psychopathen handelt. Selten tritt Mißbrauch eines Schlafmittels für sich allein auf, meistens mit irgendeinem anderen Schlafmittel- oder Alkaloidmißbrauch gemischt, so daß das Bild mannigfache Verschiedenheiten aufweist.

Von den harmlosen Schlafmitteln Bromural und Adalin ist nur je ein Fall bekannt. Eine 35jährige Frau nahm 2 Jahre lang 20—30 Tabletten Bromural täglich, im ganzen also etwa 6 kg. Es zeigte sich Benommenheit, Schlafsucht und ein pustulöses Bromoderm (Zetlin [235]). Für beides könnte die große Brommenge allein schon verantwortlich gemacht werden. Sie entspricht 4,0 Bromnatrium pro die und etwa 3 kg für den ganzen Zeitraum. Es handelt sich also möglicherweise gar nicht um eine Bromuralwirkung, sondern um eine Bromwirkung. Freund (165) berichtete von einem alten Herrn, der nur leistungsfähig war, wenn er am Tage vorher Adalin genommen hatte, meist nur 0,25. Von Freund (165) wird dieser Fall als Beweis für die Unschädlichkeit des Adalins angeführt; unschädlich scheint es insofern zu sein, als schlimmere Erscheinungen der Sucht nicht aufgetreten sind. Aber die Tatsache, daß sich eine solche Abhängigkeit der Leistung ausbildete, sollte allein schon eine Warnung vor zu freigebiger Verordnung sein. Nach den Gregorschen (44) Versuchen ist es nicht angängig, die in diesem Fall beobachtete bessere Leistungsfähigkeit auf die Besserung des Schlafes zurückzuführen, und die Versuche von Hollingworth (63), der eine Steigerung der Leistungsfähigkeit nach Koffein auch dann am nächsten Tage fand, wenn der Schlaf schlecht gewesen war, beweisen von einer anderen Seite, daß dieser naheliegende Gedankengang nicht richtig ist. Die beiden Fälle chronischen Bromural- und Adalingebrauchs sind natürlich wegen des gewaltigen Unterschieds der Dosen nicht vergleichbar.

Während für das Amylenhydrat auch nur ein Fall angegeben ist — bei einem jungen Mädchen mit Diabetes insipidus wurde nach 14tägiger Verabreichung das Verlangen nach Amylenhydrat wachgerufen (Clowes [536]) — sind eine Reihe von Fällen bekannt, in denen chronischer Paraldehydmißbrauch aufgetreten ist (Krafft-Ebing [544], Jastrowitz [75], Rehm [561], Reinhold [562], Mackenzie [553], Goodman [540], Hughes [543], Hartz [541a], Fornaca und Querelli [537]). Im allgemeinen betrug die meist 1—2 Jahre lang genommene Dosis 30,0—60,0, im Falle von Goodman (540) — wenn keine Verwechslung von Drachmen und Unzen vorliegt — 560,0 täglich, andernfalls 70,0. Chloral- oder Opiummißbrauch waren in etwa der Hälfte der Fälle vorausgegangen (Krafft-Ebing [544], Jastrowitz [543], Rehm [561], Fornaca und Querelli [537]). Der Fall von Fornaca und Querelli betraf einen erblich belasteten Arzt, der nach einem Unfall wegen Schlaflosigkeit mit 6,0 Chloral begonnen, später Sulfonal-, Trional- und Veronalmißbrauch getrieben hatte — von diesem 5 Jahre lang täglich 5,0 —, dann in 6 Jahren von 2,0 Paraldehyd täglich auf 12—15,0 gestiegen war; trotz dieses im ganzen 16 Jahre dauernden Mißbrauchs verschiedener Schlafmittel war er nicht nur seiner anstrengenden Tätigkeit gewachsen, sondern trieb auch Sport (Bergsteiger). Erst nach Ablauf dieser Zeit bildeten sich Tremor und Sprachstörungen aus, Erregung und depressive Zustände wechselten. Er suchte selbst das Krankenhaus

auf, nachdem er in der letzten Woche 500,0 Paraldehyd zu sich genommen hatte; bei einem Selbstmordversuch war er unter Konvulsionen hingestürzt und hatte vor der Krankenhausaufnahme noch mehr als 100,0 getrunken. Er war halb bewußtlos, sehr erregt, einmal trat ein typischer epileptischer Anfall auf, später zeigten sich Delirien; gleichzeitig bestanden Temperatursteigerung und starke Schweiße. Es scheint, daß der Paraldehydmißbrauch gewisse Reize besitzt; Hartz (541a) gibt an, daß seine Kranke nach dem Rausch sich zufrieden, frei und stark gefühlt hatte. Prompte und starke Wirkung, die nicht zu lange anhält, und Unschädlichkeit des Mittels bei vorsichtig steigender Dosierung machen das Paraldehyd zum Mißbrauch geeignet. Eine Reihe der Kranken jedoch, die offenbar unvorsichtig gesteigert haben, kamen körperlich herunter und sahen gealtert aus. Der Kranke Goodmans (540) war mit Blasen bedeckt und war nur noch ein Wrack. Dagegen war der körperliche Zustand des Falles von Fornaca und Querelli (537) ausgezeichnet. Als psychische Veränderungen wurden nur delirante Zustände beobachtet.

Vom Isopral ist nur ein auf dem Boden des chronischen Morphinismus durch Isopralabstinenz ausgelöstes Delirium tremens veröffentlicht (Mörchen [418]).

Nach langem übermäßigem Chloralgebrauch — wohl dem häufigsten Schlafmittelmißbrauch — sind ebenfalls Delirien beobachtet und unter anderen von Kelp (262) und Lapinski (265) beschrieben. Der Kranke Kelps nahm im dritten Jahre innerhalb einer Woche 150,0. Eine Herzkrankte konnte über ein Jahr lang der Chloralsucht frönen (Birch [241]). Bei dem in Irrenanstalten früher üblichen langen Gebrauch therapeutischer Dosen wurde als psychische Veränderung meist nur eine dem allgemeinen Marasmus entsprechende Stumpfheit beobachtet, in anderen Fällen kam es zu ängstlichen Zuständen und großer Depression. Als von Chloralsüchtigen jahrelang ertragene Dosis kann 8,0—15,0 gelten (Ballet und Delhem [239]).

Nach therapeutischen Dosen kommt es bei langem Gebrauch von Trional und Sulfonal kaum zu erheblichen psychischen Störungen. Eine Patientin v. Noordens (690), die 20 Jahre lang mit einer Pause an jedem dritten Tage 0,75—1,0 Trional zu sich nahm, bekam wohl eine schwere Vergiftung mit Porphyrinurie und neuritischen Erscheinungen, zeigte aber keine psychischen Störungen. Bei einer Frau, die 10 Jahre lang die gleiche Menge Sulfonal nahm, trat nur Albumin- und Zylindrurie auf (Tailley [656]). Gierlich (677) beobachtete bei einem 46jährigen Kranken, der in 56 Tagen 84,0 erhalten hatte, Desorientierung, Depression, Ataxie und Tremor; es handelte sich jedoch um einen Morphinisten. Von einer Trionalsucht spricht nur Willcox (150); Dementia-paralytica-ähnliche Erscheinungen sah Hecker (627) bei einer Frau, die 36 Tage lang je 1,5 Trional genommen hatte. Ohne Wissen der Ärzte wurde Trional und Sulfonal in den Fällen Fornaca und Querelli (537) und Bampton (593) genommen. Im ersten Fall sind Dosen nicht angegeben, auch keine schädigenden Folgen. Der Fall von Bampton zeigte unklare körperliche Symptome, keine psychischen Veränderungen. Delirien nach Sulfonal beobachtete Oestreicher (631).

14 Fälle von Veronalismus sind in der Literatur niedergelegt. Die Dosis ist in fast der Hälfte der Fälle unbekannt (Bergell [567], Luedke [796], Höftmann [775], Oppenheim [807]); in den übrigen Fällen betrug sie meist zwischen 1,5 und 3,5 (Glaser [767], Höftmann [775], Hoppe [776], Kreß [788],

Schneider [826]). Die höchste Dosis war 250,0 in 2 Monaten (Laudenheimer [791], die geringste 0,5—1,5, freilich durch 6 Jahre hindurch (Laehr [790]). Die geringste Zeit, die bis zum Ausbruch psychischer Erscheinungen verstrich, war 6 $\frac{1}{2}$ Wochen bei einer Dosis von 1,5—2,0 täglich (Schneider [826]). Im Falle Schneiders trat ein Abstinenzdelirium auf; im Falle Laehr wurde eine Psychose ausgelöst, die einem Alkoholdelirium ähnlich war, im Falle Oppenheims bestanden Delirien heiteren Inhalts. Fast die Hälfte der Fälle bot Sprach- und Schreibstörungen, fast alle Zerebellar- oder Vestibularstörungen. Die Sehnenreflexe können fehlen oder gesteigert sein; das Romberg'sche Phänomen war wiederholt positiv. Stumpfheit wurde von Hoppe (776) und Kreß (788) beobachtet. Anscheinend ohne Störung wurden 3,0 täglich mehrere Monate lang im Falle Grisslich (776) und 5,0 im Falle Fornaca und Querelli (537) 5 Jahre hindurch vertragen.

Das Dial ist wegen der Erzeugung heiterer Traumzustände mit Sinnes-täuschungen angenehmer Art in gewissen Kreisen beliebt und ist das einzige Schlafmittel, dessen Mißbrauch ähnliche Formen angenommen hat wie der des Opiums und Kokains. Jedenfalls ist von keinem anderen Schlafmittel bekannt, daß Verführung zum Mißbrauch oder Mißbrauch in Gesellschaft vorgekommen ist. Die zum Mißbrauch üblichen Dosen gehen bis zu 1,0 (Christoffel [335 und 336]).

Die Behandlung der Sucht besteht in plötzlicher Entziehung, die am besten in Anstalten vorgenommen wird. Ob die Bekämpfung des Veronalismus durch Para'dehyd zweckmäßig ist (Bergell [567]), erscheint zweifelhaft.

Behandlung der Schlafstörungen und Anwendung der Schlafmittel.

Anwendung der Schlafmittel und Behandlung der Schlafstörungen fallen nicht zusammen. Einerseits geht die Anwendung der Schlafmittel über den in ihrem Namen liegenden therapeutischen Zweck hinaus, was schon Liebreich bekannt war. Andererseits aber — dies ist von grundsätzlicher Bedeutung — kommen zur Bekämpfung der Schlafstörungen auch andere Stoffe in Betracht, und zwar in der Regel vor den Schlafmitteln. Daraus folgt eine Dreigliederung des Stoffes: 1. Behandlung der Schlaflosigkeit ohne Schlafmittel, 2. mit Schlafmitteln, 3. Schlafmittelbehandlung anderer Krankheitszustände. Was zur Verhütung von Nebenwirkungen geschehen kann, ist in einem besonderen Abschnitt bereits besprochen.

Der Name „Schlafmittel“ hat zu einer gewissen wahllosen Anwendung dieser Mittel geführt, und diese hat ihrerseits eine Schlafmittelgegnerschaft auf den Plan gerufen. Diese Gegnerschaft nährt sich außerdem von denjenigen theoretischen Vorstellungen, die in einer anderen Bezeichnung dieser Stoffe „Narkotika der Fettreihe“ ausgedrückt sind. Es ist den Gegnern Recht zu geben, daß die wissenschaftlich so fruchtbare Vorstellung, nach der Beruhigung, Schlaf und Narkose nur verschiedene Grade des gleichen Prozesses sind, praktisch nicht haltbar ist. Es gibt sowohl Mittel, die nur beruhigend wirken und bei denen keine Steigerung der Dosis beim Menschen zur Narkose führt, wie

vorzügliche Schlafmittel, die in geringerer Dosis keine beruhigende Wirkung entfalten. Die Gegnerschaft gegen die Theorie der Wirkung auf die Anwendung der Substanzen auszudehnen, heißt jedoch weit über das Ziel hinausschießen. Es ist gar nicht zu erwarten, daß die Wissenschaft, deren Ergebnisse am Tier gewonnen werden, und die ärztlichen Erfahrungen am Menschen völlig übereinstimmen, wenn der Psyche für die Art der Wirkung ein solcher Einfluß zukommt wie in diesem Falle. Die Wissenschaft gibt die großen Leitgedanken, die Ordnung in das krause Bild der Wirklichkeit bringen. Sache des Praktikers ist es, zu individualisieren. Recht haben diese Gegner zweifellos, wenn sie sich dagegen wehren, daß Schlafgestörte narkotisiert werden sollen; sie finden sich hier in Übereinstimmung mit den bedeutendsten Ärzten, die gerade jene Mittel bevorzugen, die auch im Tierexperiment verhältnismäßig schwache narkotische Wirkung zeigen. Unrecht haben sie, wenn sie — und ihrer sind viele — an Stelle der wahllosen Schlafmitteltherapie eine ebenso schematische Suggestivbehandlung üben.

Bei der Behandlung der Schlaflosigkeit ist Individualisieren aus doppeltem Grunde geboten, nicht nur wegen der psychischen Komponente, sondern auch deshalb, weil die Schlaflosigkeit keine Krankheit *sui generis* ist, sondern ein Symptom.

Es wird auch niemand von denen, die glauben, mit einem Schlafmittel oder durch Suggestivtherapie die Schlaflosigkeit geheilt zu haben, behaupten, mit Morphinum außer dem Symptom des Schmerzes auch die schmerzauslösende Ursache beseitigt zu haben. Dabei sind diese beiden Gedankengänge völlig vergleichbar. Erschwert wird die Einsicht, daß Schlaflosigkeit nur ein Symptom ist einerseits durch die psychische Komponente, die sie der Suggestivbehandlung zugänglich macht, andererseits durch die kräftige schlaf erzwingende Wirkung einiger Schlafmittel, sowie bei einer Reihe anderer Schlafmittel durch Vereinigung beider Faktoren. Wenn man auf eine dieser Weisen eine Schlaflosigkeit gebessert oder „geheilt“ hat, so hängt die Dauer des Erfolges von der Suggestibilität des Patienten ab und von dem Grad, in dem die Schlaflosigkeit durch irgendeine versteckte organische Störung beeinflusst wird. Diese Beziehung zwischen Schlafstörung und ihrer Ursache — die Schlafempfindlichkeit — ist individuell ebenso verschieden wie die Schmerzempfindlichkeit. Es gibt Fälle, bei denen Suggestibilität und Schlafempfindlichkeit nicht einander parallel gehen, wie nach Analogie mit der Schmerzempfindlichkeit gedacht werden könnte. Diese Menschen sind, wenn auf eine dieser Weisen die Schlaflosigkeit behoben ist, zunächst nicht weiter belästigt; aber die Zeit zu frühzeitiger und erfolgversprechender Behandlung des Grundleidens ist versäumt. Es handelt sich da meist um ältere Männer, die seelisch gesund sind und mit beiden Füßen mitten im Leben stehen. Trotzdem sind sie sehr suggestibel; denn die Aussage eines Arztes ist für ihr klares, sachliches Denken ein unerschütterliches Fachmannsurteil, leider infolge ungenügender Untersuchung oder schematischer Denkweise — mag es sich um Schlafmittel oder Suggestion als Allheilmittel handeln — in diesem Falle nicht mit Recht; denn die beginnende Arteriosklerose oder Herzmuskelschwäche, die in diesen Fällen meist vorliegt, verschlimmert sich. Eine andere Gefahr liegt darin, daß auf dem Boden einer lange bestehenden, nur allgemeine Symptome bietenden Krankheit sich eine Neurasthenie ausbildet, die ohne weiteres für das Grundleiden angesehen wird,

weil die ganze Art, in der der Kranke seine Beschwerden vorbringt, ein ausgesprochen neurasthenisches Gepräge trägt und ein sicherer Befund sich bei oberflächlicher Untersuchung auch nicht erheben läßt. Wenn sich ein Ausdruck wie sekundäre Neurasthenie einbürgern würde, wäre für das praktische ärztliche Denken manches gewonnen und manchem Patienten geholfen.

An erster Stelle steht also die Suche nach der körperlichen Ursache der Schlaflosigkeit. Die vom Kranken vorgebrachten Beschwerden geben gerade dann einen Hinweis auf die Notwendigkeit genauer körperlicher Untersuchung, wenn der Kranke nur über Schlaflosigkeit klagt. Dann ist auch einem geringfügigen organischen Befund Bedeutung zuzumessen. Andererseits ist die Diagnose einer Neurasthenie mit der oben gemachten Einschränkung um so wahrscheinlicher, je bunter das Bild ist, das der Kranke von seinen Störungen entwirft. Hat die sorgfältige körperliche Untersuchung eine für die Schlafstörung in Betracht kommende Ursache ergeben, so ist es in einem Teil der Fälle möglich, die Ursache der Schlafstörung gleich zu beheben, in anderen Fällen ist wenigstens eine symptomatische Behandlung des Grundleidens möglich. Fälle beider Art hat man als kausale Therapie der symptomatischen Schlafmitteltherapie gegenübergestellt. Es ist damit ein Werturteil verknüpft, das im großen und ganzen berechtigt ist; jedoch gibt es Fälle, in denen man durch Schlafmittel schneller zum Ziel gelangt. Wenn z. B. nach mehreren schlaflosen Nächten eine Nacht tiefen Schlafes folgt, ist der Einfluß eines Schlafmittels manchmal scheinbar spezifisch, war seine Anwendung also berechtigt. Andererseits ist die Behandlung mit Schlafmitteln *refracta dosi* zur Beruhigung von Neurasthenikern nicht rein symptomatisch, sondern mit der symptomatischen Behandlung eines Grundleidens vergleichbar. Dafür spricht, daß in manchen dieser Fälle sehr bald und nicht erst nach mehreren durchschlafenen Nächten die Beschwerden nachlassen. Außer der körperlichen Untersuchung hat aber in jedem Falle von Schlaflosigkeit auch eine Erforschung der Lebensgewohnheiten usw. stattzufinden. Diese in das Gebiet der Psyche fallenden Ursachen der Schlafstörung werden nicht an dieser Stelle, sondern weiter unten besprochen unter Neurasthenie. Hier sollen nur die körperlichen Ursachen besprochen werden, nach denen zu fahnden ist und zu deren Bekämpfung in erster Linie andere Mittel und nur gelegentlich Schlafmittel indiziert sind. Es finden sich unter diesen Ursachen diejenigen nicht, deren Behandlung ohne weiteres gegeben ist, wie Koliken, Gichtanfall usw. Ohne diese Beschränkung ließe sich diese Liste beliebig ausdehnen; die hier gezogene Grenzlinie ist rein willkürlich und läßt sich objektiv in keiner Weise begründen.

Körperliche Ursachen der Schlaflosigkeit.

Zunächst je ein Beispiel für eine Kausaltherapie, die das Grundleiden sogleich bis zur Schlaffähigkeit bessert, und eines, bei dem nur ein Symptom des Grundleidens beeinflußt wird.

Bei akuter Verschlimmerung einer Herzschwäche schafft häufig eine intravenöse Strophantin- oder Digipuratinjektion eine gute Nachtruhe. Das gleiche gilt für die Schlaflosigkeit im Hochgebirge, die auf leichter Herzinsuffizienz beruht.

Gegen den Hungerschmerz bei *Ulcus duodeni* wirkt nichts besser als das Trinken eines Schluckes Milch, die auf dem Nachttisch bereitsteht.

Wer sich zum Bekämpfen von Schmerzen auf das Morphium verläßt und beschränkt, ist oft verraten. Schon Liebreich hat beobachtet, daß Chloral Schmerzen lindern kann, ohne zum Schlaf zu führen. Auch andere Schlafmittel haben eine nicht immer der Intensität des Schlafes parallel gehende analgetische Wirkung. So werden z. B. vom Bromural auffallend günstige Erfolge berichtet. Diese Wirkung ist jedoch in hohem Grade unzuverlässig; am ehesten kann man mit ihr bei Luminal und Nirvanol rechnen. Selbst diese dürften im allgemeinen nur in Betracht kommen, wenn die Schmerzen nicht alleinige Ursache der Schlaflosigkeit sind, z. B. gleichzeitig eine starke seelische Erregung vorliegt, oder wenn hartnäckige Schmerzen eine Abwechslung mehrerer Mittel wünschenswert machen. Die Kombination der Schlafmittel mit Antineuralgizis und Morphiumpräparaten kommt dann in Frage. Einer Verbindung von Veronal und Pyramidon, dem Veramon 0,4—0,6, wird kräftige analgetische Wirkung zugeschrieben. Diese Dosen enthalten reichlich hohe Pyramidonmengen 0,28—0,43; mit kleineren Antipyridosen, als dem hierin enthaltenen Pyramidon entspricht, kann man auch ohne Kombination mit Veronal in morphiumrefraktären Fällen Erfolge sehen. Den Antineuralgizis kommt weit über den Rahmen dessen, was man rheumatische und neuralgische Beschwerden zu nennen pflegt, Bedeutung zu. Bei lanzinierenden Schmerzen und Krisen, die gelegentlich nach Morphium an Zahl und Intensität zunehmen, und auch bei schweren Knochenzerstörungen durch Tumoren sind Antipyrin oder Melubrin manchmal die einzigen Mittel, die dem Kranken Ruhe und Schlaf bringen. Diese beiden Substanzen haben den Vorzug guter Löslichkeit (50%) und können intramuskulär oder mit 1,5%igem Novokainzusatz subkutan gegeben werden. Intravenöse Melubrineinspritzungen werden selten notwendig sein. Man kann 3—4 mal täglich bis 2,0 Melubrin geben.

Von lokalisierten Schmerzen seien nur noch einige erwähnt. Bei den Schmerzen der Angina pectoris steht Morphium in kleinen Dosen (Romberg zieht Dionin vor) an erster Stelle. Dazu kommt das bekannte große Rüstzeug: Nitritverbindungen, Hautableitung mit heißen Umschlägen und Senfpflastern sowie Exzitantien. 2 ccm Euphyllin + 8 ccm Aq. bidestill. intravenös wirkt oft prompt und nachhaltiger als die Nitrite. Das gleiche gilt von der Angina abdominalis, bei der Schmerz und Atemnot im Vordergrund stehen und deren Abgrenzung von der Angina pectoris, wenn Darmblutungen und Lokalmeteorismen fehlen, nicht ganz leicht ist; oft sind wohl beide vergesellschaftet. Traubenzuckerinjektionen (10 ccm) intravenös (Erich Meyer) sind in beiden Zuständen wirksam.

Bei Kopfschmerzen sind Antineuralgika an erster Stelle zu erwähnen. Ergeben sich Anhaltspunkte für angiospastische Zustände, so ist Diuretin 0,5, eventuell kombiniert mit Antipyrin 0,25, mehrmals täglich, oft von besserem Erfolg als Benzoylbenzoat und Papaverin. Die schnell eintretende Abstumpfung ist ein Nachteil des Papaverins. Die intravenöse Injektion von 0,04 bringt manchmal mit zauberhafter Geschwindigkeit Linderung. Das Benzoylbenzoat hat in eigener Erfahrung die nach der Literatur gestellten Erwartungen enttäuscht. Bei Kopfschmerzen ist stets an Lues zu denken, besonders wenn sie nachts vor Mitternacht exazerbieren. Sie können durch Jodgaben (am ersten Tag 3,0, am zweiten und dritten 6,0) in einigen Tagen zum Schwinden gebracht werden. Neisser kombiniert, ohne die Dosis zu erhöhen, Jod mit Brom und

Antipyrin; Kal. jod., Kal. brom. $\bar{a}\bar{a}$ 10,0, Antipyrin 5,0, Aqua dest. ad 150,0, 2—3 mal täglich ein Eßlöffel in Milch. Bei Knochenschmerzen kommt natürlich auch die Lues in Betracht. Sie verlangen dann die gleiche Behandlung, bis zu deren Wirkung Antineuralgika und Morphium verordnet werden müssen.

Bei Kopfschmerzen, in denen alle angeführten Mittel versagt haben, können hydrotherapeutische Maßnahmen einfachster Art, heißes Fußbad, kalter Stirnanschlag, warmes Tuch in den Nacken auch dann Linderung bringen, wenn es sich um eine organische Ursache handelt. Diese einfachsten Mittel sind nie zu vergessen.

Auch bei Neuralgien ist, wenn es sich um chronische Formen handelt, beim Versagen aller Medikamente durch Wechelduschen, Heißluftbäder oder Diathermie in wenigen Tagen manchmal Überraschendes zu erreichen. In frischen Fällen von Ischias hat man sich der nahezu spezifischen Wirkung von Natrium salicylicum, das von Penzoldt angegeben ist, zu bedienen. Ihr Versagen wird auch denjenigen, der gerne die so seltene essentielle Ischias annimmt, dazu verleiten, die bisher versäumte Untersuchung des Abdomens — auch rektal — und der Wirbelsäule vorzunehmen; so würde die Einbürgerung dieser Medikation nach zwei Richtungen segensreich sein.

Parästhesien machen selten eine Schlafstörung. Am lästigsten sind noch die Parästhesien der Zunge, die stets, besonders wenn eine glatte Zunge vorliegt, einen Hinweis auf perniziöse Anämie abgeben. Ihre therapeutische Beeinflussung wird selten nötig sein.

Hautjucken kann bei einer ganzen Reihe von Kranken den Schlaf stören. Die Mittel zur örtlichen Behandlung sind leider nicht sehr zuverlässig, lassen wenigstens bei innerer Erkrankung oft im Stich; auch das alte Hausmittel des Hallerschen Sauers, *Mixtura sulfurica acida* (1 Teil Schwefelsäure, 3 Teile Weingeist) ist nicht verlässlich. Bei Ikterischen ist das von Jastrowitz empfohlene Paraldehyd von ausgezeichneter Wirkung und mit Unrecht in Vergessenheit geraten. In einem Falle von quälendem Pruritus bei Hodgkinscher Krankheit hat es im Stich gelassen. Der Pruritus des Diabetikers weicht oft erst, wenn die Entzuckerung durchgeführt ist. Ist das Jucken um den After lokalisiert, so ist die Diagnose Oxyuriasis nahezu gesichert, die Heilung des Patienten von seinem quälenden Leiden trotz der vielen bestehenden Mittel leider nicht. Bisher haben diese Mittel alle enttäuscht; ob von dem neuesten *Diluvia terra* mehr erwartet werden kann, ist noch nicht zu beurteilen.

Gegen Husten gelten Kodein und seine Derivate als Spezifika. Vor Heroin ist besonders, wenn lange Verabreichung zu erwarten steht, zu warnen wegen der Gefahr des Heroinismus, der nach amerikanischen Statistiken sehr verbreitet ist. Bei stärkerem Husten versagen diese Spezifika alle; man muß zu Morphium, Laudanon, Pantopon, Holopon usw. greifen. Bei leichten fieberhaften Erkältungskrankheiten mit Husten genügen andererseits schon die Antineuralgika in üblicher Dosis. Die Schlafmittel wirken nur entsprechend der erzeugten Schlaftiefe. Im Kodeonal, einer Verbindung von Kodein und Veronal, tritt die hustenlindernde Wirkung mehr hervor als die schlafmachende. Der Husten ist besonders bei alten Leuten oft Zeichen einer beginnenden Dekompensation. Übler Geruch wie er bei putrider Bronchitis und Lungenabszessen auftritt und sämtliche sog. Allgemeingefühle stört, wird am besten durch Aufhängen von terpeningetränkten Lämpchen bekämpft. In einigen

Fällen ruft der Terpentingeruch Atembeklemmung hervor. Eukalyptol per os oder Menthol 0,6, Eukalyptol 3,0, Oleum olivarium 30,0 intramuskulär, 1—2 ccm 2× wöchentlich, braucht einige Tage bis zum Wirkungseintritt. Dieser muß beschleunigt werden durch Trockenkost, Lagerung, eventuell bei Abszessen durch Pneumothorax, damit möglichst bald die Kranken von ihrer quälenden Störung befreit werden, gegen die auch Morphium meist machtlos ist.

Soweit waren dies alles Ursachen, die dem Kranken zum Bewußtsein zu kommen pflegen und als Klagen dem Arzt vorgebracht werden. Es sind noch einige andere schlafstörende Ursachen zu besprechen, bei denen dies nicht immer der Fall ist und nach denen zu fragen man sich zur Regel machen sollte.

Nachtschweiße können zum Erwachen bei Phthisikern führen. Für ihre Bekämpfung gibt es eine Reihe von Mitteln, aber keines ist dem anderen wesentlich überlegen. Wechsel ist sehr oft erforderlich. Man wird, wenn die Schweiße in den ersten Schlafstunden auftreten, es mit Acidum Camphoricum 1,0 bis 2,0, wenn sie erst nach 5—7stündigem Schlaf einsetzen, es zunächst mit Agarizin 0,01—0,1 versuchen. Die Dosis von $\frac{1}{2}$ mg Atropin ist zunächst höheren Dosen vorzuziehen, da 1 mg bei vielen Menschen zu einer unangenehmen, ebenfalls schlafstörenden Austrocknung des Mundes führt. Hochprozentige intramuskuläre Zuckerinjektionen sind empfohlen, haben aber nach eigener Erfahrung keinen Erfolg gehabt. Kognak in Milch ist ein altes Hausmittel; auch die Schlafmittel schränken alle die Schweißabsonderung ein. Wird einem Tuberkulösen aus irgendwelchen Gründen Kampfer verordnet — sei es als Herzexzitans, sei es um die subjektive Stimmung zu heben, sei es, wie manche glauben, um dem Kranken auch objektiv zu helfen —, so wird die Schweißabsonderung in der Regel nachlassen und eine andere anthidrotische Medikation meist überflüssig sein. Es ist zu bedenken, daß Nachtschweiße ein Frühsymptom der Tuberkulose sein können in einem Stadium, in dem nur nervöse oder Magenbeschwerden vom Kranken vorgebracht werden und ein Lungenbefund sich nicht erheben läßt. Wenn, wie es manchmal vorkommt, die Patienten aus Indolenz gar nicht bemerkt haben, daß Nachtschweiße die Ursache sind, so kann der Hinweis auf die wirklich vorliegende Erkrankung fehlen, wenn man nicht besonders danach fragt. Nachtschweiße auf rein nervöser Basis kommen auch vor, werden aber von diesen Kranken stets bemerkt und hervorgehoben. In einer Reihe von Fällen weist nur die Art, wie der Kranke seine Beschwerden vorbringt, die Diagnose in die eine oder andere Richtung. Nach den für Tuberkulose sprechenden anamnestischen Daten einen Neurastheniker zu fragen, ist notwendig, erfordert aber besondere Geschicklichkeit, um nicht die Neurasthenie durch eine Tuberkulosefurcht zu verschlimmern. Nach einer Störung von seiten der Schilddrüse ist bei Nachtschweißen stets zu fahnden.

Daß Trockenheit in Nase und Mund die schlafstörende Ursache ist, wird von den Patienten fast nie bemerkt. Die Trockenheit der Nase bei Ozaena läßt sich nach neueren Mitteilungen mit Muzidan, einer Rhodanverbindung, erfolgreich bekämpfen. Die Trockenheit des Mundes hat ihre Ursache entweder in einer Verlegung des Nasen-Rachenraums, die zur Mundatmung führt, oder bei alten Leuten, wo sie häufig die Ursache frühen Erwachens ist, in einer leichten Herzinsuffizienz; bei längerer horizontaler Lage, eventuell noch ungünstigem Druck auf die Bauchorgane genügt dann in den Morgenstunden die Nasenatmung nicht mehr, um das Sauerstoffbedürfnis des Körpers zu befriedigen. Es bewirken

die Schlafmittel zwar eine Steigerung der Speichelsekretion; aber daß sie für diese Fälle genügt, ist kaum anzunehmen. Auch für Cesol oder Neucesol, die auf Durst und Trockenheitsgefühl im Munde durch Vermehrung der Speichelsekretion wohlthuend einwirken, ist in den meisten Fällen keine Indikation gegeben. So sehr sich diese Mittel manchmal bewähren, so sind doch andererseits Nebenwirkungen durch vermehrte Nasen- und Bronchialsekretion, Schweiß, Übelkeit und Erbrechen beobachtet worden, die dringend raten, diese symptomatische Therapie nur in ganz schweren Fällen zu ergreifen und im allgemeinen sich an eine Digitaliskur zu halten.

Noch andere Erscheinungen von seiten des Magen - Darmkanals können den Schlaf sehr beeinträchtigen, sei es als selbständige Leiden, sei es als erste Anzeichen kardialer Dekompensation. Druck und Völlegefühl in Magen und Lebergegend kann auf diese Weise oder durch Pylorusstenose verursacht werden. Meteorismus und Flatulenz verlangen, wenn sie ein selbständiges Darmleiden darstellen, Diätbehandlung (keine gärenden Stoffe, frühzeitige Abendmahlzeit) und die Behandlung mit Karminativis, Pfefferminztee, Fencheltee, auch Spiritus camph. 10—25 Tropfen mehrmals täglich. Die gleiche Behandlung ist erforderlich, wenn diese Erscheinungen als Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten. Hinzu kommt nur noch in diesen Fällen eine Digitalisbehandlung.

Bei unangenehmen unbestimmten Sensationen im Magen-Darmkanal ist stets nach Askariden zu forschen; besonders in Gegenden, in denen Kleingemüsebau mit Eigendüngung betrieben wird, ist es zweckmäßig, die Diagnose Hysterie erst nach der der Askariasis ins Auge zu fassen. Die Klagen dieser Patienten erinnern sehr an Neurasthenie (schwere Träume, Aufschreien im Schlafe). Die Frage, ob wie bei anderen Wurmkrankheiten auch die neurasthenischen Beschwerden auf Anlage beruhen oder sekundärer Art sind, ist im Einzelfalle schwer zu entscheiden. Der Nachweis von Wurmeiern gibt jedenfalls auch, wenn es sich um eine primäre Neurasthenie handelt, stets einen festen Punkt, an dem der Hebel der Therapie wirken kann.

Störungen der Urinentleerung gehören zu denjenigen, die manchmal aus Schamgefühl, manchmal weil man sie für ein ganz verbreitetes Altersleiden hält, von den Patienten nicht spontan erwähnt werden. Störend kommt in der Hauptsache die Pollakisurie in Betracht; aber auch die überfüllte Blase bei manchen Fällen von Tabes, die als Erlösung vom häufigen Wasserlassen der Vorperiode angesehen wird, kann durch sekundären Meteorismus den Schlaf recht erheblich beeinträchtigen. Bei störendem nächtlichen Wasserlassen ist nicht nur an Prostatahypertrophie, lokale Blasenleiden und nervöse Störungen zu denken, sondern auch an die Nykturie der Herzkranken. Wenn es bei Neurasthenikern das Einschlafen stört, ist eine Blasenbehandlung kontraindiziert. Bei jeder Form von Entleerungsstörungen ist die Flüssigkeitsmenge zum mindesten in den Nachmittagsstunden einzuschränken. Neucesol 1—2 Tabletten abends ist hier eher am Platze. Alle Schlafmittel setzen die Urinmenge etwas herab, vermindern vielleicht auch den Weckreiz durch angesammelten Urin, eine wesentliche Hilfe ist jedoch von ihnen nicht zu erwarten. Da Morphinum, wenn auch in seltenen Fällen, einen Sphinkterkrampf hervorrufen kann, so ist bei Retention und Blasenkrisen Zurückhaltung mit Morphinum anzuraten.

Pollution und Erektion werden aus den gleichen Gründen häufig nicht angegeben, in vielen Fällen ist ihr Auftreten nur Sekundärererscheinung

einer allgemeinen Neurasthenie. Sie stehen jedoch auch dann, selbst wenn sie von dem Kranken verschwiegen werden, manchmal so im Vordergrund, daß ihre Bekämpfung erforderlich ist. Psychische Beeinflussung, Bäder, Turnen sind nicht zu vergessen. Der Kampfer gilt als Mittel der Wahl. *Camphora monobromata* dürfte keine Vorzüge besitzen. Weder eine Besserung der Zirkulation noch eine Reizwirkung auf die Großhirnrinde kann diese Kampferwirkung erklären. Diese Ausnahmestellung der Genitalsphäre gegenüber allen übrigen Organen, an denen dem Kampfer bekanntlich eine exzitierende Wirkung zugesprochen wird, ist auffallend und während die Wielandsche Anschauung, daß der Kampfer durch Absorption von Ermüdungsstoffen und Toxinen seine exzitierende Wirkung entfaltet, auf akute Gonorrhoe durch Adsorption reizender Substanzen sich anwenden ließe, so ist seine Wirkung bei nervösen Störungen dieser Art ganz dunkel. Es scheint seine Wirkung auch nicht sichergestellt. Aus Selbstversuchen alter Ärzte, Purkinje u. a., geht hervor, daß die individuelle Empfindlichkeit für Kampfer außerordentlich schwankt, und daß auch am Genitale Reizerscheinungen die Regel sind. Darum wurde früher Kampfer stets mit Opium oder Sekale kombiniert. Die Kombination mit Sekale muß nach Dales Experimenten mit Ergotoxin als besonders gut angesehen werden. Ein solches Rezept sei angeführt: *Camphorae* 0,6, *Secale cornuti* 1,5, *M. ft. pil.* Nr. X, morgens und abends eine Pille. Luminal 0,1—0,2 und Nirvanol 0,25 sind wohl nur nach Mißerfolg anderer Mittel anzuwenden. Belladonna als Suppositorium kann auch versucht werden.

Schwer zu definieren sind jene Zustände, bei denen Kampfer oder Koffein eine Schlafwirkung entfalten. Es kann sich nur gelegentlich um Kreislaufstörungen handeln. Maier fand keinen Unterschied in den Kreislaufverhältnissen derjenigen Menschen, bei denen Koffein Schlafwirkung entfaltete und Vergleichspersonen, die dadurch angeregt wurden. Die Angabe, daß bei anämischen Patienten diese Mittel schlafschaffend wirken, ist einmal zu finden. Diese Medikation, die früher bei uns auch üblich war, ist in England noch gebräuchlich. Ein Versuch in dieser Richtung kann beim Versagen der Schlafmittel gemacht werden. Vielleicht ist die Wirkung derjenigen von kleinen verzettelten Adalingsgaben ähnlich und besteht in der Erzeugung eines leicht euphorischen Behagens.

Hat man sich auf Grund der Untersuchung zu einer Schlafmittelbehandlung entschlossen, so erhebt sich die Frage, welches der verschiedenen Schlafmittel am meisten Erfolg verspricht. Die Wirkung eines Schlafmittels ergibt sich, wie bereits ausführlich begründet, aus dem Zusammenspiel dreier Faktoren, der Individualität des Arztes, des Schlafmittels und des Kranken. Daher gibt es auf keinem therapeutischen Gebiete so widersprechende Ansicht wie gerade hier. Die Bedeutung der ärztlichen Persönlichkeit erhellt u. a. aus den überaus günstigen Erfolgen, die bedeutende Ärzte mit kleinen Dosen fast nur sedativ wirkender Mittel erreicht haben. Erb sagte: Ein Schlafmittel muß vom Nachtisch aus wirken. Der von einzelnen Autoren erreichte Erfolg ist also nicht von allen erzielbar. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen möglichst vieler Ärzte läßt sich die Durchschnittswirksamkeit eines Mittels feststellen und je nach seiner Anlage wird der einzelne Arzt kleinere oder größere als diese Dosen wählen, Erfolge bei Krankheiten erzielen, bei denen der Durchschnitt der Ärzte

Mißerfolge erlebt oder umgekehrt. Schon aus diesem Grunde läßt sich nicht in der Weise, wie es bei anderen Mitteln üblich ist, von Indikation und Kontraindikation sprechen. Die durch diese Ausdrücke erweckte Vorstellung von Allgemeingültigkeit ist unberechtigt. Im folgenden werden Mittel empfohlen, wenn sie im allgemeinen zu guten Erfolgen bei der betreffenden Krankheit führen und Schädigungen durch sie in diesen Fällen nicht bekannt geworden sind. Es wird vor Mitteln gewarnt, bei denen unangenehme oder gar bösartige Störungen beobachtet sind, selbst wenn die Möglichkeit dieser Störungen nur gering ist. Daß ein empfohlenes Mittel in einem Ausnahmefalle versagen kann, ein Mittel, vor dem gewarnt wird, in häufigeren Fällen schadlos vertragen wird, ist nicht nur denkbar, sondern zu erwarten, wenn „nil nocere“ Grundsatz ist. Die Möglichkeit einer Schädigung geht natürlich im allgemeinen über das hinaus, was dem hier besprochenen Einfluß des Arztes unterliegt; jedoch können zweifellos durch ungeschicktes Vorgehen Nebenwirkungen bis zum Erbrechen suggeriert werden oder zum mindesten das Auftreten solcher Störungen wird nicht in notwendiger Weise zu verhindern versucht. Der Erfolg ist, wie weiter unten auseinandergesetzt werden wird, zwar nicht allein vom Arzte abhängig, aber doch in so weitem Maße, daß mit vereinzelt Ausnahmen für den Nichtpsychiater die drastischen und heroischen Mittel Ausnahmemittel sein sollten.

Wie weit die verschiedenen Schlafmittel verschiedene Wirkungen entfalten, ist besprochen. Nach ihrer Wirkungsweise sind sie in verschiedene Gruppen eingeteilt worden, eine Einteilung, die Anhaltspunkte über die zu befürchtenden Nebenwirkungen gibt und zugleich Anlaß gibt, die Schlafstörung formal zu analysieren und je nach der Art der bestehenden Störungen, Einschlafstörungen usw. ein zugehöriges Mittel ohne weiteres zu finden ermöglicht. Es gibt Mittel, die in der Hand desselben Arztes weitgehend unabhängig von der Individualität des zu behandelnden Falles stets dieselbe Wirkung entfalten. Zu diesen „zuverlässigen“ Mitteln gehören das Adalin und das Veronal. Es gibt andere Mittel, die in vereinzelt Fällen ausgezeichnete Wirkung haben, in anderen aus unerklärlichen Gründen versagen. Die besonders unzuverlässigen Stoffe finden sich in der dritten Gruppe. Einige von diesen sind wirksam nur, solange sie neu sind und diesen Reiz bei dem Publikum besitzen. Sie müssen bald mit anderen Substanzen kombiniert und in höheren Dosen gegeben werden. Der Vorteil solcher Mittel für Arzt und Patienten ist schwer erfindlich, es sei denn, daß man eine solche Behandlung mit dem Etikett „Zeit gewonnen“ versehen will. Die übrigen Mittel stehen zwischen diesen beiden Extremen. Von diesen seien zwei erwähnt, das Bromural und das Trional, die an Zuverlässigkeit der Wirkung hinter dem Adalin und Veronal etwas zurückstehen, von denen aber bisher keine Fälle von Idiosynkrasie, d. h. leichter Störungen (Bromural) und keine Todesfälle bei Männern (Trional) nach therapeutischen Dosen und auch weit über diese Dosen hinaus vorgekommen sind. Für das Veronal sind solche Fälle bekannt. Sie liegen schätzungsweise weit unter $1\frac{0}{100}$; für das Adalin sind in therapeutischen und etwas höheren Dosen nur unangenehme Sensationen berichtet, die im ganzen nicht häufiger vorkommen dürften als die erwähnten Veronalfolgen. Praktisch dürfte also kein Nachteil des Veronals und Adalins gegenüber den beiden anderen Substanzen im allgemeinen vorliegen. Nur in Fällen, die aus irgendwelchen Gründen besondere Vorsicht erheischen lassen, wird man die letztgenannten vorziehen. Daß die gleichen Mittel vom gleichen

Arzte angewandt, in Fällen, die wir nach unseren heutigen Kenntnissen als gleich ansehen, trotzdem nicht immer gleich wirken, ist keine Eigentümlichkeit der Schlafmittel, sondern findet sich auch nach hydrotherapeutischen Schlafmaßnahmen. Es ist also wohl eine Eigentümlichkeit des Schlafes selbst.

Am schwersten zu fassen ist die Individualität der schlaflosen Kranken. Die Analyse der Schlafstörungen ist bis jetzt rein formal. Außer dieser Schlafstörung selbst sind zu berücksichtigen die körperliche und seelische Verfassung und etwa bestehende Krankheiten. Man muß je nach Alter, Geschlecht, Konstitution und gegenwärtigem Leiden mehr oder weniger abweichende Wirkungen von dem gleichen Mittel erwarten. Unsere Kenntnisse über diese Punkte sind ebenfalls noch sehr gering; wir wissen nur einiges über den Einfluß des Alters und des Geschlechts. Dies ist um so bedauerlicher, als die allgemeinen Faktoren die Wirkung der Mittel stärker zu beeinflussen scheinen als die vorhandenen Krankheiten. Man kann dies nach den Erfahrungen bei schweren Geisteskranken annehmen. Hier fällt eine der Unbekannten, die Individualität des Arztes wegen der fehlenden Suggestibilität fort; die Verhältnisse liegen also relativ einfach. Die Summe der einzelnen Erfahrungen bei dem großen Schlafmittelverbrauch in Irrenanstalten ist sehr groß; Fehler sonstiger Statistiken fallen also fort. Trotzdem besteht keine einheitliche Auffassung unter den Psychiatern über die Anwendung bestimmter Mittel bei bestimmten Geisteskrankheiten. Bei Besprechung der Herzkrankheiten werden weitere Beispiele hierfür gegeben. Mehr oder weniger systematische Untersuchungen, wieweit innere Erkrankungen die Wirksamkeit beeinflussen, liegen nur für Typhus, Tuberkulose, Herzkrankheiten und Arteriosklerose vor. So hochgradige Veränderungen, wie wir sie z. B. von *tartarus stibiatus* bei der Pneumonie kennen, sind uns hier unbekannt. Einige Anhaltspunkte ergeben sich aus zerstreuten Bemerkungen in der Literatur, andere lassen sich aus den Nebenwirkungen ableiten. Diese Ableitungen sind, soweit sie nicht auf tatsächlicher Beobachtung beruhen, nur berechtigt, wenn die Möglichkeit schwerer Störungen gegeben ist; und auch derjenige, der sich mehr auf die Empirie verläßt als auf theoretische Deduktion, wird zum mindesten bei seltenen Erkrankungen gut tun, eine Ausnahme zu machen. Der Frage, wieweit Erkrankungen, bei denen eine Einwirkung auf den gewöhnlichen Ablauf denkbar wären — Aziditätsveränderungen bei oraler Zufuhr, Leiden der als Abbauorgan wichtigen Leber ist —, ist bis auf einige eigene, noch nicht in genügender Zahl vorgenommene Untersuchungen noch nicht nähergetreten worden.

Bei den im folgenden aufgezählten konstitutionellen und konditionellen Zuständen und Krankheiten werden die verschiedenen Schlafmittel besprochen werden, die besonders günstige oder ungünstige Folgen haben können. Eine Wiederholung dessen, was in dem Abschnitt über die Schlafstörungsursachen gesagt ist, läßt sich nicht ganz vermeiden.

Wahl des Schlafmittels bei verschiedenen Krankheiten und allgemeinen Zuständen.

Bei den verschiedenen Geschlechtern bestehen nur quantitative Unterschiede. Bei Frauen genügen $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ der Dosis. Dies dürfte nicht bloß auf der Größe der Suggestibilität beruhen, da auch ernste objektive Schädigungen, wie Nirvanolexantheme und besonders die Porphyrinurie nach Sulfonal bei

Frauen häufiger als bei Männern beobachtet werden. Diese Empfindlichkeit gegen Sulfonal und Trional mahnt zu besonderer Vorsicht bei Frauen. Die Übertragung dieser Vorsicht auf Männer ist eine unkritische Verallgemeinerung. Das in den 90er Jahren bis zum Aufkommen des Veronals so verbreitete Trional hat nur in ganz verschwindenden Fällen, die weit unter 1/100 liegen, zu diesen Erscheinungen geführt.

Der Einfluß des Lebensalters ist in qualitativer und quantitativer Beziehung deutlich.

Bei Kindern ist die Dosis verhältnismäßig groß, was mit der auch für andere Stoffe, freilich nicht für alle — Opium! — geltenden geringen Giftempfindlichkeit des kindlichen Gehirns und der relativ größeren als Zerstörungsorgan dienenden Leber in Zusammenhang gebracht wird. Aber auch Mittel, die beim Erwachsenen versagen, wie das Urethan, sind bei Kindern wenigstens brauchbar, freilich in größeren Dosen, als dem Apotheker geläufig ist, weshalb man ein Ausrufungszeichen hinter die Zahl setzt. Die Dosen für einige Mittel seien nach Göppert hier angegeben:

| | Bromural | Adalin | Chloralhydrat p. clysmat. | Urethan p. clysmat. |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------------------|---------------------|
| 2.—6. Monat | 1—3 × tgl. 0,15 | 1—3 × 0,15—0,25 | 1—2 Monat 0,1—0,15 | —3. Monat 0,8—1,0 |
| — 12. „ | } 0,3—0,6 | } —0,5 | } 0,5—0,8 | — 6. „ 1,5 |
| 2. Lebensjahr | | | | — 2. Jahr 2,0 |
| — 6. „ | 0,6 | } 0,5—0,75 | 1,0 | 3.—4. „ 2,5—3,0 |
| — 10. „ | } 0,6—0,9 | | } 1,5—2,0 | } — 10. „ 3,0 |
| — 14. „ | | | | |

Die Volldosis Urethan darf nach 3—6 Stunden wiederholt werden; ist Wiederholung nach 1 Stunde nötig, so gibt man nur 2/3. Nach Chloral darf die ganze Dosis Urethan gegeben werden. (Zitiert nach Göppert-Langstein: Prophylaxe und Therapie der Kinderkrankheiten.) Bei oraler Zufuhr gibt man von Chloral 1/3—1/2, von Urethan 1/2—2/3 der in der Tabelle angegebenen Dosen.

Den Klysmen wird Gummi arabicum zugesetzt, etwa 2,0 auf 100, der Chloralösung auch, wenn man die besser zu vermeidende orale Verabreichung wählt. Bei Kindern darf die psychische Behandlung nicht vergessen werden. Sie spielt ja eine um so größere Rolle, je mehr das gemütliche und triebhafte Seelenleben gegenüber dem intellektuellen überwiegt. Selbst wenn es sich um delirante Kinder handelt, muß man ihnen zureden, sie herumtragen, eventuell am Bett sitzen bleiben, dem Kinde die Hand auf die Stirn legen usw. Bei Unruhe, Atemangst und Husten genügen meist Bromural, Adalin und Urethan; dieses auch bei spastischer Bronchitis sowie bei den Krämpfen bronchopneumoniekranter Kinder. Das souveräne Mittel jedoch bei Kindern ist das Chloral, das nur dann nicht angewendet werden soll, wenn die Kinder stark heruntergekommen sind oder schon vor Beginn der Krampfanfälle zyanotisch waren. Auch bei Schmerzen von Kindern bis zum 5. Lebensjahr ist Chloralhydrat dem Opium vorzuziehen. Das Luminal ist bei Kindern besonders unzuverlässig, sowohl nach der Richtung der Nebenwirkungen wie der der ausbleibenden Hauptwirkung. Das Hedonal ist neuerdings aus theoretischen Gründen empfohlen worden, eine Empfehlung, die durch den an gleicher Stelle erbrachten Nachweis von Nebenwirkungen und Unzuverlässigkeit kaum berechtigt sein dürfte. Bei Kindern wird von den Schlafmitteln zur Beruhigung auch in vielen Fällen

Anwendung gemacht, in denen es beim Erwachsenen nicht notwendig ist, z. B. bei Trennung aus gewohnter Umgebung. Als eine besondere Indikation für die Verabreichung eines starken Schlafmittels sei die Untersuchung spasmodischer Kinder, die gerade einen Krampfanfall gehabt haben, erwähnt.

Für den Einfluß des Greisenalters auf die Verordnung von Schlafmitteln sind nach unseren heutigen Kenntnissen die ihm zukommenden Abnutzungserscheinungen am Kreislaufsystem an erster Stelle maßgebend. Berücksichtigung verdient auch die Erschwerung der Ausscheidung durch die Altersveränderungen der Nieren. Angegeben wird auch, daß die subkutane Verabreichung bei alten Leuten unzuverlässig sei wegen schlechter Resorptionsverhältnisse. Daß außerdem aber noch zerebrale Veränderungen sowie Involutionsercheinungen allgemeiner Art, die heute noch unbekannt sind, Bedeutung zukommt, ist anzunehmen. Bei den leichtesten Störungen genügen selbst dann meist die Einschlafmittel der ersten Gruppe, wenn Tiefe und Dauer des Schlafes unzulänglich sind. Dies könnte mit Abbaustörungen in der Leber und Verlangsamung der Ausscheidung zusammenhängen. Erb und v. Leyden empfahlen das Bromural; dieses ist heute wohl durch das Adalin zurückgedrängt. Selbst nach diesen Mitteln kommen bei alten Leuten gelegentlich unangenehme Nachwirkungen am nächsten Tage vor. Dann sind Kombinationspräparate wie das Somnazetin angebracht. Das feste Somnazetin kann man durch eine ähnliche Mischung sich selbst herstellen lassen, das lösliche ist nicht haltbar, wenn man nur die therapeutisch wichtigen Substanzen mischt. Der Zusatz, der zur Haltbarmachung notwendig ist, ist unbekannt. Mit diesen Mitteln lassen sich auch hartnäckige Schlafstörungen bei nicht völlig kompensiertem Herzen beseitigen. Von den Mitteln der zweiten Gruppe kommt wohl nur das Paraldehyd bei seniler Demenz in Betracht. Vor den unsicher wirkenden Mitteln der dritten Gruppe ist zu warnen. Im allgemeinen ist bei alten Leuten ein Mittel aus der vierten Gruppe als *Ultimum refugium* anzusehen, obwohl Fälle bekannt sind von jahrelangem Chloralhydrat- und Veronalgebrauch in solchen Dosen, daß fast von Mißbrauch geredet werden muß. Einzelheiten über die veränderte Wirkung werden bei Besprechungen der Herzkrankheiten und der Arteriosklerose angeführt. Hier sei nur das Allgemeine erwähnt, daß diese sonst so sicher wirkenden Mittel bei alten Leuten sehr schwer dosierbar sind. Völliges Versagen oder Eintreten des Schlafes erst in den Morgenstunden oder gar Erregungszustände statt der Beruhigung werden in diesem Alter nicht so selten beobachtet; in anderen Fällen wird die Wirkung zu stark, es bildet sich eine Art Sopor aus, der die Entstehung von Bronchopneumonien begünstigt; diese haben in einzelnen Fällen sogar zum Tode geführt. Nur bei dem seltenen senilen Inversionstyp des Schlafes, bei dem die Kranken tags schlafen und nachts erregt sind, kann man nach dem Vorbilde Homburgers durch die üblichen Veronalgaben den Schlaf erzwingen und allmählich die normalen Schlafzeiten herbeiführen. Die Kombination von Mitteln der vierten Gruppe in den gebräuchlichen Dosen mit Opiumalkaloiden, die nahe liegt in den Fällen, in denen Husten oder Schmerzen außerdem vorhanden sind, ist nicht ungefährlich. Mag sie auch des öfteren vertragen werden, so ist doch stets daran zu denken, daß, wie es für das Veronal sicher steht, die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum auch den Schlafmitteln zukommen kann. Bei jüngeren Leuten sind Schädigungen hierdurch nicht beobachtet, bei alten wird aber die Entstehung von

Bronchopneumonie hierdurch begünstigt. Die im Alter häufige Schlafstörung des frühzeitigen Erwachens hängt wohl meistens mit einer leichten Herzinsuffizienz zusammen; daß deren Erscheinungen in mannigfacher Weise zu Schlafstörungen führen (Austrocknen des Mundes, Meteorismus, Stauungsbronchitis), ist stets im Auge zu behalten und vor der Schlafmitteltherapie die kausale Behandlung des Herzleidens und die symptomatische Behandlung des jeweils am meisten störenden Dekompensationssymptoms angezeigt. Daß die sonst für Schlafstörungen leichteren Grades geeignete Alkoholverabreichung als Bier, Grog usw. im Alter den Schlaf ungünstig beeinflußt, hat Naunyn betont.

Ein schlechter Ernährungszustand, ob er durch Unterernährung oder Krankheiten hervorgerufen ist, verlangt besondere Vorsicht. Man wird mit möglichst kleinen Dosen auszukommen suchen und auch hier die Mittel der ersten Gruppe bevorzugen. Kombination mit Antineuralgizis, die in vielen Fällen allein genügen, sind empfehlenswert. Muß man zu den Mitteln der vierten Gruppe greifen, so sind Sopor oder Erregungszustände zu fürchten, die gerade bei tuberkulösen und Krebskranken nach den üblichen Dosen auftreten.

Bei akuten fieberhaften Erkrankungen ist Vorsicht mit denjenigen Mitteln am Platze, die den Kreislauf beeinträchtigen (Chloral, Veronal, Luminal). Die Einschlafmittel versagen hier nicht selten, wie dies von verschiedenen Seiten für das Voluntal hervorgehoben wird. Es kommen also hier Schlafmittel im allgemeinen nicht in Betracht. Bei leichten Erregungszuständen sind Packungen, Bäder und Antineuralgika angezeigt, bei stärksten Erregungszuständen das Skopolamin. Mittel mit verhältnismäßig geringer Kreislaufwirkung wie das Sulfonal und das Paraldehyd kommen am ehesten in Betracht, sind aber wohl meistens entbehrlich. Nur bei den Delirien von Pneumonikern führt die Anwendung des Paraldehyds in der Regel zum Erfolg. Eine merkwürdige, von keinem anderen Schlafmittel berichtete Eigentümlichkeit des Paraldehyds, daß es einen niedrigen Blutdruck erhöhe, ließe es besonders geeignet erscheinen. Ob freilich diese Beobachtung zutrifft, deren Mechanismus man sich nur schwer erklären könnte, müßte Nachprüfungen überlassen bleiben. Erwähnt sei noch, daß bei grippösen Erkrankungen die Gefahr von Nebenwirkungen besonders groß zu sein scheint, wahrscheinlich wegen des labilen Gefäßsystems; es ist jedenfalls auffallend, daß von einigen Mitteln, die sonst nie zu schweren oder tödlichen Folgen geführt haben, solche schlimmen Wendungen bei Grippekranken berichtet werden.

Bei Tuberkulose ist die Indikation zur Schlafbehandlung durch die störenden Symptome Schweiß, Fieber und Husten gegeben. Die Behandlung dieser Symptome ist bereits unter den Ursachen der Schlafstörungen ausgeführt. Es sei erwähnt, daß man sich statt des Kodeonals eine ähnlich wirkende Mischung selbst herstellen kann: Codein phosph. 0,5, Veronalnatrii 5,0, Aqua dest. ad 50,0, 10—30 Tropfen genügen in vielen Fällen. Bei reduziertem Allgemeinzustand müssen die hierfür geltenden Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Nach einer Reihe von Mitteln der vierten Gruppe sind, wenn auch nur gelegentlich, Hämoptysen beobachtet worden.

Bei Erkrankungen des Herzens steht die kausale Therapie an erster Stelle. Die intravenöse Strophantin- oder Digipuratinjektion ist bei akuten Verschlimmerungen allem anderen vorzuziehen. In chronischen Fällen hilft vielfach die übliche Digitalisierung; wo man nicht mit ihr zum Ziele gelangt, ist Morphinum

in kleinen Dosen 0,005—0,01 nach dem Vorschlag von Rosenbach zu empfehlen; bei alten Leuten ist mehr als 0,005 meist unnötig und wegen der erregenden Wirkung oft schädlich. Rosenbach rühmt vor den anderen Schlafmitteln das Sulfonal; andere sahen keine besonders gute Wirkungen. Ähnliche, nur noch schärfere Gegensätze bestehen über die Berechtigungen des Isoprals, da bei diesem sogar schädliche Folgen beobachtet sind. Für die Praxis sollte die Möglichkeit einer Schädigung ausschlaggebend sein und eine in anderen Fällen beobachtete gute Wirkung höchstens dann, wenn sie der aller anderen Schlafmittel weit überlegen ist. Dies ist für das Isopral nicht nachgewiesen. Eine solche Überlegenheit besitzt in einigen Fällen das Chloralhydrat, das neuerdings Glaus auf Grund jahrelanger Erfahrungen bei Herzkranken besonders empfiehlt. Es sind zwar eine Reihe Fälle beschrieben, in denen Herzkranken Chloralhydrat vertrugen, sogar Chloralhydratmißbrauch ist bei Herzkranken vorgekommen; aber andererseits waren gerade plötzliche Todesfälle bei Herzkranken die Ursache, die den ersten Chloralenthiasmus dämpfte. Bei vorliegender Arteriosklerose scheint diese Gefahr besonders groß. Würde man, bei welchen Herzkranken Chloralhydrat ungünstig wirkt, bei welchen besonders günstig, so wäre Glaus nur beizupflichten; so muß man sich jedoch auf den Standpunkt stellen, daß zwar ein Herzspezialist bei jahrelanger Erfahrung lernen wird, intuitiv geeignete und ungeeignete Fälle herauszufinden, daß aber für die Allgemeinpraxis diese Empfehlung gewagt ist. Wie bei alten Leuten, so wirken auch bei Herzkranken die Mittel der vierten Gruppe gelegentlich erregend; nach eigener Erfahrung hat es den Anschein, als ob Veronal wenig wirksam sei und das Luminal zwar besser wirke, aber vor dem Adalin keinen Vorzug besitze. Das Dormiol, von dem keine schädigende Herzwirkungen bekannt sind, kann versucht werden; ob es immer nützt, ist bei diesem aus unerkannten Gründen in seiner Wirksamkeit schwankenden Mittel fraglich; am ehesten dürfte sich das Trional mit seiner hinlänglich zuverlässigen Wirkung und seinen geringen Nebenwirkungen bei Männern empfehlen. Zunächst sind Mittel der ersten Gruppe zu versuchen.

Bei Arteriosklerose ist die gleiche Vorsicht vor Mitteln der vierten Gruppe geboten; nach einer Reihe dieser Mittel sind gelegentlich apoplektische Insulte, wenn auch meist leichter Art, beobachtet worden. Eine gleichzeitig bestehende Nierensklerose beeinträchtigt die Ausscheidung und erhöht die Kumulationsgefahr. Über die Wirksamkeit dieser Mittel ist schon gesprochen (Greisenalter). Das Luminal ist zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks empfohlen worden, aber nicht in allen Fällen von Arteriosklerose wirksam. Adalin dürfte in den meisten Fällen vorzuziehen sein. Bei der Präsklerose ist im Gegensatz zum Normalen und Arteriosklerotiker der Blutdruck nachts höher als am Tage. Es ist anzunehmen, daß diese Eigentümlichkeit eine besondere Medikation verlangt. Es wäre denkbar, daß hier das Luminal besonders wirksam ist; aber ein Beleg hierfür ist nirgends zu finden. Andererseits wäre es möglich, daß Mittel wie das Adalin durch ihre sedative, die in diesem Stadium häufig bestehende Reizbarkeit dämpfende Wirkung den Vorzug verdient.

Bei entzündlichen Erkrankungen des Kehlkopfes, besonders tuberkulösen Geschwüren, ist Paraldehyd schmerzhaft.

Bei Lungenleiden besteht keine Indikation gegen Paraldehyd; die Ausscheidung dieses Stoffes durch die Lungen wird von manchen sogar als besonders

günstig angesehen, ob mit Recht, ist fraglich. Das Bestehen einer Bronchitis auch bei Fehlen von anderen Dekompensationserscheinungen muß besonders bei alten Leuten stets an Stauungsbronchitis denken lassen und den Anstoß zur Digitalistherapie geben.

Bei ulzerativen Prozessen im Magen - Darmkanal wird man alle reizenden Substanzen wie Chloralhydrat, Dormiol, Isopral, Paraldehyd, Amylenhydrat und Neuronal vermeiden.

Bei Nierenerkrankungen können die Ausscheidungsverhältnisse für die chemischen Verwandten des Veronals ungünstig sein. Als Schlafmittel bei Kopfschmerzen der Nephritiker ist das Paraldehyd empfohlen worden; das besser schmeckende Adalin ist mit Recht gebräuchlicher. Daß bei Blasenkrankungen mit quälendem Miktionsdrang das Paraldehyd lindernd wirkt, wird angegeben.

Bei Hämophilie hat Chloralhydrat in einem Falle mehrmals bedrohliche Blutungen herbeigeführt. Da auch Blutungen nach den anderen Mitteln der vierten Gruppe beschrieben sind, ist mit allen diesen Mitteln höchste Vorsicht geboten.

Veränderte Motilitätsverhältnisse des Magens bei Anazidität sind für die Wirkung bei oraler Darreichung der Schlafmittel einflußlos. Auch chemische Veränderungen des Magensaftes lassen Wirkungseintritt und -dauer unbeeinflusst.

Bei Neurosen ist davor zu warnen, guten Schlaf als notwendige und hinreichende Bedingung für gute Leistung anzusehen; daß er nicht hinreichend ist, hat Gregor experimentell nachgewiesen, daß er nicht notwendig ist, Hollingworth. Obwohl Leistung und Schlaf sich gegenseitig beeinflussen und manchmal von einem Circulus vitiosus zwischen schlechten Schlaf und Überanstrengung gesprochen werden kann, sind die Fälle, wo man von der einen oder anderen Seite — durch tiefen Schlaf, geeignete Beschäftigung — diesen Zirkel durchbrechen kann, selten. Da nach mehreren gut durchschlafenen Nächten die Leistungsfähigkeit noch nicht gehoben sein braucht, kann diese Beziehung zwischen Schlaf und Leistung nur unterstützend zur Behandlung herangezogen werden, aber nicht ihre Grundlage abgeben. Grundlegend ist vielmehr der Parallelismus zwischen Leistungs- und Schlaffähigkeit beim Neurotiker. Da es häufig die gleichen Unlustgefühle sind, die bei diesen Kranken Schlaf und Leistung beeinträchtigen, sind die Mittel, die wie die Mittel der ersten Gruppe ein gewisses Wohlbehagen schaffen, allen anderen vorzuziehen. Mittel, die wie Dial und sein Ersatzpräparat Curral, wie „starker Kaffee“ wirken können, heben zwar Selbstgefühl und Leistungsfähigkeit, aber die in einem Teil der Fälle bald notwendige Steigerung der Dosis und die in anderen Fällen auftretende Erregung erinnert an die Morphiumwirkung, der auch entsprechen würde, daß ein Dialmißbrauch wegen ähnlicher Lustgefühle beschrieben ist. Schon die bei keinem anderen Mittel so häufig als notwendig beschriebene Steigerung sollte eine Warnung sein, und erst recht die Möglichkeit, einen Neurotiker noch mehr zu erregen, auch wenn auf Grund dieser Erregung eine vorübergehende Besserung vorgetäuscht wird. Die Mittel der vierten Gruppe zeigen bei diesen Kranken nicht immer die Zuverlässigkeit, die ihnen sonst eigen ist. Aber abgesehen hiervon, sprechen eine Reihe von Gründen gegen ihre Anwendung: sie sind am wenigsten indifferent; es ist längerer Gebrauch

zu erwarten, der die Möglichkeit der Kumulation oder die Gefahr der Sucht in sich trägt. Der durch Kumulation hervorgerufene Stupor leichteren oder höheren Grades bedeutet eine durchaus unerwünschte Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und Arbeitslust. Die mit Erregung einhergehende Sucht ist bei Psycholabilen besonders zu fürchten. Experimentell ließen sich Ansätze zu ihr sogar beim Adalin nachweisen. Aber es sind keine Fälle bekannt, in denen dies zum Gebrauch größerer Mengen geführt hätte. Bei alten Herren, bei denen offenbar spastische Veränderungen der Zerebralgefäße Stimmung und Leistung beeinträchtigen, hat sich der Adalin-Dauergebrauch bewährt und scheint unbedenklich, wie auch bei Versagen des Adalins gerade in diesen Fällen, nach Angaben in der Literatur zu schließen, am ehesten die Verordnung des Dials berechtigt ist. Aber bei jungen Leuten wird man mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer Sucht die Dauer der Verordnung auch bei Mitteln der ersten Gruppe einschränken. Daß man durch Erkundigung nach Lebensweise des Kranken in Tätigkeit und Mußestunden sich wichtige Grundlagen der Therapie schafft und gleichzeitig mit der Schlafmitteltherapie eine Einwirkung auf die Psyche zu erfolgen hat, ist selbstverständlich. Denn nur zu groß ist bei manchen Kranken die Neigung, im Schlafmittel das Allheilmittel zu sehen; grundsätzlich falsch ist es, wenn der Arzt die Neuheit eines Mittels zur Suggestion benutzt und selbst im Kranken den Glauben an das „allein seligmachende Mittel“ erzeugt. Damit verliert der Arzt die Führung an die Substanz. Schlafmittel sind aber nur Hilfsmittel, eine Art von Katalysatoren, die den Heilungsprozeß beschleunigen, aber nicht herbeiführen können. Das erste, was man in der Regel mit ihnen erreicht, ist das subjektive Gefühl besserer Leistungsfähigkeit, eine objektive Hebung der Leistung ist damit in der Regel nicht verbunden (Gregor). Sich selbst stark beobachtete Kranke können durch die Allgemeingültigkeit dieser Erscheinung beruhigt werden, die der Arzt auch bei seiner psychischen Behandlung zu berücksichtigen gut tut.

Nach Zeichen endokriner Störungen muß man bei jedem Neurastheniker sorgsam forschen. Wo sie vorhanden sind, muß die sedative Behandlung mit kleinen Schlafmitteldosen länger durchgeführt werden, denn wenn auch innersekretorische Störungen wegen der nahen Verwandtschaft des nervösen und endokrinen Apparates der Suggestion zugänglich sind, so ist eine Suggestionstherapie in diesen Fällen natürlich nicht zum Vorteil des Patienten. An Hungertagen der Diabetiker und während Entfettungskuren übt von Noorden die gleiche Therapie.

Bei schweren Erschöpfungszuständen ist zu Anfang auf jeden Fall Schlaf zu schaffen; da die Kranken im Bett liegen müssen, kann die Nachwirkung ruhig in Kauf genommen werden. Sie tritt sicher ein, denn sie fehlt auch nicht, wenn Gesunde nach längerer Zeit zu kurzen Schlafes den versäumten Schlaf nachholen.

Bei Meningitis und Hirndruckerscheinungen können die Schlafmittel wohl wirksam sein, aber sie sind nicht empfehlenswert, denn nach Analogie des Katzenjammers darf man annehmen, daß sie zu einer Steigerung der Liquorsekretion führen. Morphium, Skopolamin oder Atropin, das die Sekretion des Liquors cerebro-spinalis hemmt, sind vorzuziehen. Der Einfluß des Atropins scheint nach eigenen Erfahrungen gut zu sein. Die Lumbalpunktion steht natürlich an erster Stelle, wo ihre Durchführung möglich ist. Bei Hirntumor,

wo Bedenken gegen sie bestehen, wird auch das Morphinum von manchen als kontraindiziert angesehen. Bei chronischen Zuständen wird man zu der altbekannten Jodmedikation seine Zuflucht nehmen. Ob Koffein in solchen Zuständen in Analogie zu seiner Katzenjammerwirkung günstig wirkt, ist meines Wissens nie geprüft worden.

Geisteskrankheiten im einzelnen fallen nicht in den Rahmen der Arbeit. Die Dosen, die bei schwer unruhigen Kranken gegeben werden, sind um das Vielfache höher als die gebräuchlichen. Im allgemeinen sind melancholische und Depressionszustände leichter zu beeinflussen als manische. Besonders hartnäckig sind motorische Unruhen und Halluzinationen. Von allen „chemischen Zwangsjacken“ sind Chloralhydrat, Paraldehyd und Nirvanol wohl die sichersten; sie wird der Nichtpsychiater in dreisten Dosen für den Transport wählen. Paraldehyd kann bei Frauen und Nichtalkoholikern auf Widerstand stoßen, er wirkt am schnellsten; man kann ruhig Dosen von 8—12 g in solchen Fällen geben, bei rektaler Anwendung noch höhere. Muß man spritzen, weil die Kranken sich gegen jede andere Zufuhr wehren, so bleibt nur das Morphinum-Skopolamin.

Nebenindikation der Schlafmittel.

Wie schon eingangs betont, gibt es eine Reihe von Krankheiten und Störungen, bei denen die Schlafmittel abgesehen von ihrer Schlafwirkung therapeutisch brauchbar sind. Bei fast allen diesen Zuständen sind auch Antineuralgika und Opiumalkaloide im Gebrauch, ohne daß man angeben könnte, in welchen Fällen ein Mittel aus dieser oder jener Gruppe am besten wirkt. Daß die Mittel aus diesen drei Gruppen in ihrer Wirkung sich häufig berühren, ist nach unseren heutigen therapeutischen Auffassungen, die sich auf pharmakologische Untersuchungen stützen, weitgehend verständlich; jedoch bereitet dem Verständnis Schwierigkeiten, daß ein anderes Mittel, nämlich Kampfer, früher bei einer Reihe der hier aufzuzählenden Krankheiten (Asthma, Epilepsie, Chorea, Seerkrankheit) in Gebrauch war.

Am leichtesten in Beziehung zur Schlafwirkung läßt sich die analgetische, die hustenlindernde, die antihidrotische und blutdrucksenkende Wirkung, die vielleicht (?) mit der Lösung von Angiospasmen identisch ist, bringen. Die schmerzstillende Wirkung ist am ausgesprochensten bei Chloralhydrat, Luminal und Nirvanol; Veronal zeigt sie nur in Kombination mit Antineuralgizis. Diese Kombination dürfte sich auch bei den anderen Mitteln empfehlen, da man dann mit kleineren Dosen dieser drei Schlafmittel auskommt, die bekanntlich von allen gebräuchlichen Schlafmitteln am wenigsten indifferent sind. Es sind Erfolge bei Gallensteinkoliken, Neuralgien und tabischen Krisen beschrieben. Ihre Anwendung kommt jedoch erst nach der von Antineuralgizis und Morphinum in Betracht.

Während die analgetische Wirkung nur wenigen Schlafmitteln zukommt, ist die antihidrotische allen eigen.

Hustenlindernde Wirkung kommt ihnen nur zu entsprechend der Tiefe des von ihnen erzeugten Schlafes.

Die Wirkung auf angiospastische Zustände ist — wenigstens was die Gehirngefäße anlangt — mehreren Schlafmitteln zugeschrieben worden, und zwar Sulfonal, Paraldehyd und Adalin, auffallenderweise gerade den Mitteln,

die in Tierexperimenten und bei Versuchen an normalen Menschen den Blutdruck nur wenig herabsetzen.

Eine blutdrucksenkende Wirkung kommt in ausgesprochenem Maße allen Schlafmitteln der dritten und vierten Gruppe zu; sie kann bei Veronal und Isopral ebenso groß sein wie bei Luminal; aber nur dieses ist zur Behandlung der Hypertonie empfohlen worden 3 mal 0,1 täglich. Ob diese Behandlung heute noch viel geübt wird, ist zweifelhaft. Von der Behandlung solcher Zustände mit Adalin hört und liest man häufiger. Die Behandlung mit Luminal dürfte doch nicht so ganz harmlos sein. Es ist interessant, daß bei einer Patientin Straßburgers, die einen Blutdruck von 180 mm Quecksilber hatte und die wegen ihrer Migräne monatelang Luminal erhielt, die Migräne wohl günstig beeinflußt wurde, der Blutdruck aber unverändert blieb. Es scheint, als ob Zellen bestimmter Organe je nach dem Zustand, in dem sie sich befinden, eine verschiedene Affinität zu den verabreichten Mitteln besitzen und, daß häufig diese Affinität besonders groß ist in jenen Fällen, in denen das Mittel eine Rückkehr zum Normalzustand der Zelle herbeiführt. Diese Vorstellung, die in den Untersuchungen Loeb's über Jodspeicherung eine gewisse Unterlage hat, fällt unter den etwas mystischen Begriff der Regulation, d. h. der Tendenz nach einem gewissen Normalzustand; trotz der notwendigen Bedenken gegen solche Verallgemeinerung wird sie hier geäußert, weil sie eine Vorstellung erlaubt, für die merkwürdige, aus der Literatur und eigenen Erfahrungen sich aufdrängende Erscheinung, daß die Nebenwirkungen der Schlafmittel selten sind in den Fällen, wo diese Mittel eine besonders günstige Wirkung entfalten, z. B. auch bei Epilepsie, daß sie aber um so häufiger vorkommen, wenn das Mittel keine Wirkung entfaltet, also seine Anwendung nicht berechtigt war.

Unter die wenig besagende Rubrik einer beruhigenden Wirkung fällt die Verordnung von Adalin zur Bekämpfung der Erregung nach Unglücksfällen usw. die Verabreichung von Bromural oder Adalin nach Exzessen, die Anwendung von Luminal und Nirvanol bei Erregung in der Genitalsphäre.

Zur symptomatischen Bekämpfung von Krämpfen und Unruhe haben die Schlafmittel große Bedeutung.

Bei der Chorea sind beinahe alle Schlafmittel empfohlen worden; über die Erfolge ist es jedesmal bald stille geworden. Auch der gewisse Ruf, den das Luminal noch genießt, läßt nach. Nebenwirkungen des Luminals gerade bei Chorea sind nicht zu selten.

Bei Tetanus kann man große Dosen Schlafmittel oft nicht entbehren, auch wenn man täglich bis zu 12 g Magnesium sulfuricum in 30%iger Lösung suprafaszial injiziert; die Toleranz ist hier auffallend hoch.

Hervorragende symptomatische Bedeutung haben die Schlafmittel beim Delirium tremens, dessen Mortalität sie bedeutend herabgesetzt haben; statt des früher üblichen Chlorals wird man nach den glänzenden Erfolgen Umbers das Veronal wählen, und bei der Eklampsiebehandlung, bei der das Chloral in der von Stroganoff angegebenen Methodik noch heute die größte Verbreitung zu haben scheint; daneben kommt noch das Luminalnatrium in Betracht.

Eine nahezu spezifische Wirkung entfaltet das Luminal bei der Epilepsie — 2—3 mal täglich 0,05—0,1 — und nach Straßburger¹⁾ bei der Migräne;

¹⁾ Klin. Wochenschr. 1923. 1452.

hier werden auch Dosen von 0,05—0,1 gegeben. Im Status epilepticus ist zwar auch Luminalnatrium 0,5 intramuskulär empfohlen; aber in bedrohlichen Fällen steht die rektale Verabreichung von Chloralhydrat und Amylenhydrat an erster Stelle.

Im allgemeinen wirken die Schlafmittel parasymphathikotonisch. Daß die Auffassung des Schlafes als Zustand erhöhten Vagotonus nicht so unbestreitbar ist, wie gelegentlich behauptet wird, wurde oben ausführlich besprochen. Immerhin ist es auffallend, daß fast alle Schlafmittel bei einem Zustand empfohlen werden, bei dem die Heilung in einer Zunahme des Sympathikotonus liegt, nämlich dem Asthma bronchiale. Die Annahme, daß die Erfolge bei diesem Leiden auf Suggestion beruhen, erhält dadurch eine Stütze, daß kein Schlafmittel verbreitete Anwendung gefunden hat, vielmehr der Erfolg jeweils nur vom ersten Versucher gerühmt wird. Ähnlich sind die Erfolge bei Keuchhusten zu beurteilen; von einer spezifischen Wirkung kann nicht die Rede sein.

Auch die Seekrankheit gehört zu den Erkrankungen, bei denen wohl jedes Mittel des Arzneischatzes versucht worden ist. Im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Krankheiten haben sich die Schlafmittel hier besser bewährt. Das Veronal soll besonders günstig wirken. Neuerdings wird das Veramon empfohlen, weil es nicht so schläfrig mache. In England waren schon früher nicht die in der deutschen Literatur niedergelegten Dosen von 0,5, sondern nur 0,1—0,15 üblich.

Das Augenzittern der Bergleute wird durch Adalin $2 \times 0,5$ in einigen Stunden Abstand oder 0,25 Aleudrin wenigstens für einige Stunden behoben.

Gegen die Bergkrankheit und beim Übergang in heiße Länder ist das Adalin empfohlen worden.

Rein psychiatrisch ist die Dauernarkose mit Trional, Luminal oder Somnifen, die nach Kläsi auf dem Wege der Hilfsbedürftigkeit die Schizophrenen dem ärztlichen Einfluß zugänglich macht und in einer Reihe von Fällen zum Erfolg geführt hat.

Auf der lokal reizenden Wirkung beruht es, daß Chloralhydrat und seine chemischen Abkömmlinge, Paraldehyd und Amylenhydrat, den Appetit gelegentlich reizen. Diese Medikation dürfte selten in Betracht kommen; wahrscheinlich beruht die von Rosenbach empfohlene Verabreichung von 0,1—0,2 Chloralhydrat bei dyspeptischen Beschwerden von Neurasthenikern auf demselben Prinzip.

Einzelheiten und Literaturbelege sind jeweils bei dem besprochenen Mittel im Abschnitt „Wirkungsweise und Nebenwirkungen der einzelnen Schlafmittel“ (S. 31 f.) zu finden.

Literatur.

In das Literaturverzeichnis sind nur die Veröffentlichungen aufgenommen, die erwähnenswerte Tatsachen bieten; von fremdsprachigen ist nur für die in bekannteren Zeitschriften enthaltenen die Originalstelle angegeben.

Allgemeines, Zusammenfassendes und Experimentelles.

1. Ach: Psych. Arb. Kräpelin. **3**. 1901. 203.
2. Airila: Skandinav. Arch. f. Physiol. **28**. 1913. 193.
3. Atzler und Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**. 1921. 118.
4. Aschaffenburg: Psych. Arb. Kräpelin. **2**. 1.
5. Bachem: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 1910. 228.
- 5a. Barrs und Blore: Lancet 1885. I. 382.
6. Bauer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. 39.
- 6a. — Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin.
7. Baum: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **42**. 1899. 119.
8. Becker: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1916. 345.
9. Bergmann und Plesch: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909. 306.
10. Bethe: Ergebn. d. Physiol. **5**. 1906. 271.
11. Bikeles und Zbyszewski: Zentralbl. f. Physiol. 1913. 533.
12. Bing: Berl. klin. Wochenschr. 1906. 1180.
13. Bornstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 647.
14. Böttger: Zeitschr. f. Psychiatr. **35**. 1878. 329.
- 14a. Bradbury: Lancet 1899 **1**, 1685. und **2**, 1, 71, 132.
15. Brodmann: Zeitschr. f. angew. Psychol. 1902. 10.
16. Bruce: Brit. med. Journ. 1900. I. 1536.
17. Bürgi: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 20 u. 62; Med. Klinik 1914. 573.
18. Busch und Plaut: Psych. Arb. Kräpelin. **5**. 1906.
19. Capelli und Brugia: Ref. **562**.
20. Cervello: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **16**. 1883. 265.
21. Claparède: Arch. de psychol. **4**. 1905, zit. nach 37.
22. Czerny: Jahrb. f. Kinderheilk. 1892. 9; zit. nach 139.
23. Dietlen und Moritz: Münch. med. Wochenschr. 1908. 489.
24. Dittrich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **29**. 1892. 247.
25. Eckstein und Rominger: Arch. f. Kinderheilk. **70**. 1 u. 102.
26. — — und Wieland: Zeitschr. f. Kinderheilk. **28**. 218.
27. Eickholt: Dtsch. med. Wochenschr. 1883. 716.
28. Emden: Zeitschr. f. physiol. Chem. **113**. 1921.
29. Faust: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 103.
30. Ferguson: Brit. med. Journ. 1897. II. 860.
31. Finsterer: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **154**. 1920. 375.
32. Fischer: Ergebn. d. Physiol. 1916. 185.
33. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 725.
- 33a. Frankfurter und Hirschfeld: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., phys. Abt. 1910. 515.
34. Fuchs: Wien. med. Wochenschr. 1921. 709.
35. Fürbringer: Therap. d. Gegenw. 1918. 185.
36. Gärtner und Wagner: Wien. med. Wochenschr. 1887. 602.
37. Gaupp: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 9.
38. Geiser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905. 112.
39. Gellhorn und Lewin: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1913. 225.
40. — — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1915. 28.
41. Gellhorn: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **189**. 1921. 144.
42. Glaubitz: Zeitschr. f. exp. Med. **25**. 1921. 230.

43. Gregor: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 54.
44. — Fortschr. d. Med. 1912. 257.
45. — Therap. Monatsh. 1913. 549.
46. Goldscheider: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 45.
47. Günther: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1912. 69.
48. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**. 1920. 257.
49. Hamburger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **152**. 56.
50. Haenel: Psych. Arb. Kräpelin. **2**. 326.
51. Handorf: Zeitschr. f. exp. Med. **28**. 1922. 56.
52. Happich: Münch. med. Wochenschr. 1914. 34.
53. Hasebroek: Die Blutdrucksteigerung. Wiesbaden 1910.
54. Hatcher: Journ. of the Americ. med. assoc. **48**. 1907. 1849.
55. Hausmann: Wien. klin. Wochenschr. 1889. 1820.
56. Heffter: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 853.
- 56a. Henneberg: Therap. Halbmonatsh. 1904. 50.
57. Hesse: Zeitschr. f. exp. Med. **25**.
58. Heubner: Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1912. August.
59. Heumann: Psych. Arb. Kräpelin. **4**. 538.
60. Heymann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**. 1921. 27.
61. Höchstenbach: Med. Klinik 1921. 876.
62. Hofmann: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 344.
63. Hollingworth: Zit. nach 94.
64. Homburger: Med. Klinik 1907. 1338.
65. — Therap. d. Gegenw. 1904. 299.
66. Hunt: Journ. of the Americ. med. assoc. **49**. 1907. 1909.
67. Impens: Therap. Monatsh. 1903. 533.
68. — Journ. of the Americ. med. assoc. **49**. 1907. 1906.
69. In der Stroth: Zit. n. Müller und Veiel. Volkmanns Votr. 630.
70. Jacobj und Römer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**. 1913. 261.
71. Jacobj: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**. 296.
72. — Med. Korrespbl. f. Württ. 1909. 29. Juli.
73. — Münch. med. Wochenschr. 1915. 481.
74. Japhe: Therap. Monatsh. 1911. 110.
75. Jastrowitz: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 629.
76. Klebs: Berl. klin. Wochenschr. 1864. 81.
77. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **32**. 1865. 497.
78. Klein: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **16**. 1904. 388, 487.
79. Kleist: Therap. d. Gegenw. 1904. 354.
80. Klemperer: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1907. 397.
81. Klewitz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. 38.
82. — Festschr. d. Köln. Akad. 1915.
83. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. 212.
84. Kohnstamm: Neurol. Zentralbl. **35**. 1916. 834.
85. Kolm und Pick: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**. 1920. 79.
- 85a. Kornfeld: Wien. med. Blätter 1898; zit. nach 45.
86. Kräpelin: Psychiatrie.
87. v. Krieb: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**. 1921. 66.
88. Krogh: Journ. of physiol. **52**. 1919. 409.
89. Kwan: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1913. 967.
90. Leblanc: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922.
91. Lechner: Klinik f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **2**. 1908. 405.
92. Leech: Brit. med. Journ. 1889. **2**. 968.
93. Lehmann: K. B., Kurzes Lehrb. d. Arbeits- u. Gewerbehygiene. Leipzig 1919.
94. — Münch. med. Wochenschr. 1913. 281 u. 357.
95. Lenhartz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **40**. 1887. 574.
- 95a. Leo: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. 225.
- 95b. Lichtwitz: Therapie d. Gegenw. 1908. 542.
96. Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel 1899.

- 96a. Leysner: *Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol.* **51**, 1922. 12; ref. *Kongrzb. f. ges. I. M.* **23**. 342.
97. Lindley: *Psych. Arb. Kräpelin.* **3**. 482.
98. Mac Alister: *Brit. med. Journ.* 1897. II. 863.
99. Maier: *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr.* **9**. 1921. 244. **10**. 1922. 80.
100. Mayor: *Therap. Monatsh.* 1907. 250.
101. Meyer: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **42**. 1899. 102.
102. Meyer-Gottlieb: *Lehrb. d. exp. Pharmakol.* 1914.
103. Meyerhof: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **188**. 1921. 114.
104. Michelson: *Psych. Arb. Kräpelin* **2**. 1899. 84.
105. Moritz: *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **77**. 1903. 339.
106. Morro: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1894. 867.
- 106a. Muscio: *Brit. Journ. of psychol. gener. Set.* **12**. 1921. 31.
107. Naunyn: *Zeitschr. f. klin. Med.* **28**. 1895. 217.
108. Neubauer: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **43**. 1900. 456.
109. v. Noorden: *Therap. Halbmonatsh.* 1921. 79.
110. — und Salomon: *Handb. d. Ernährungslehre.* **1**. 1920.
111. Oppenheim: *Berl. klin. Wochenschr.* 1899. 1069.
112. Penzoldt: *Arzneibehandlung.* Jena 1921.
113. Pophal: *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* **19**. 1921. 739.
- 113a. Pototzky: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. 730.
114. Probst: *Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol.* **16**. 1903. 113.
115. Quincke: *Berl. klin. Wochenschr.* 1892. 889.
116. Redonnet: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **86**. 1921. 339.
117. Rießer: *Therap. Halbmonatsh.* 1921. Heft 21/22.
118. Römer: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **66**. 241.
119. Rosenbach: O., *Berl. klin. Wochenschr.* 1888. 481.
120. — *Ausgewählte Abhandlungen.* Leipzig 1909. **1**. 453.
121. — *Ausgewählte Abhandlungen.* Leipzig 1909. **2**. 134.
122. Ruge: *Charité-Ann.* **20**. 1895. 245.
123. Schäffer: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **185**. 42.
124. Schumann: *Therap. Monatsh.* 1894. 383.
125. Schmiedeberg: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **20**. 1886. 203.
- 125a. Schmidt: *Med. Klinik* 1913. 567.
126. Schrupf: *Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden* 1914. 163.
127. Schultz: *Vogts Handb. d. Therap. d. Nervenkrankh.* Jena 1916.
128. Sharp: *Therap. Gaz.* 1895. 561; ref. *Americ. Journ. of the med. sciences.* 1896. **1**. 89.
129. Siegfried: *Inaug.-Diss.* Leipzig 1913.
130. Sollmann und Hatcher: *Journ. of the Americ. med. assoc.* **51**. 1908. 489.
131. Steiner: *Therap. Monatsh.* 1902. 319.
132. Straub: *Münch. med. Wochenschr.* 1913. 823.
133. — *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* 1920. 136.
134. Strauß: *Therap. Monatsh.* 1921. 114.
135. Takeda: *Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap.* 1911. 203. Ref. *Therap. Monatsh.* 1912. 204.
136. Taylor-Seydler: *Gifte.* Köln 1863.
137. Thorntston und Holt: *Therap. Gaz.* 1889. 11. Ref. *Americ. Journ. of the med. sciences.* 1889. **1**. 586.
138. Trautmann: *Therap. d. Gegenw.* 1903. 438.
139. Trömmner: *Problem des Schlafes.* Wiesbaden 1912.
140. Tuke: Ref. *Americ. Journ. of the med. sciences.* 1895. 548.
141. Verworn: *Handwörterb. d. Naturwissenschaften unter Schlaf.*
142. Waser: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **94**. 1919. 191.
143. Weber: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 1910. 451.
144. — *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 1913. 205.
145. — *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 1914. 290.
146. — *Lewandowskis Handb. d. Neurol.* Berlin 1910.
147. Weygandt: *Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane.* **39**. 1905.

- 148. Widmer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 912.
- 149. — Med. Klinik 1913. 245.
- 150. Wieland: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 92. 1922. 96.
- 151. Willcox: Brit. med. Journ. 1897. 855.
- 151a. — Brit. med. Journ. 1913. 2. 661.
- 151b. Winternitz: Neurol. Zentralbl. 1908. 1103.
- 152. Wundt: Physiol. Psychologie. Leipzig 1911. 3. 623.
- 153. Ziehen: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 580.
- 154. Zuntz: Münch. med. Wochenschr. 1903. 845.

Azetal.

- 155. Hiller: Dtsch. med. Wochenschr. 1883. 125.
- 156. Langreuter: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1884. 10.
- 157. Leubuscher: Münch. med. Wochenschr. 1887. 349.
- 158. Mering, Berl: klin. Wochenschr. 1882. 648.

Adalin.

- 159. Beyerhaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 589.
- 160. Burchardt: Therap. d. Gegenw. 1915. 320.
- 161. Dierling: Med. Klinik 1914. 1713.
- 162. Ebstein: Therap. Monatsh. 1918. 209.
- 163. v. Ehrenwall: Therap. Monatsh. 1912. 253 (dort ausführliche Literatur).
- 164. Förster: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1911. 281.
- 165. Freund: Med. Klinik 1915. 40.
- 166. Fromm: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 2092.
- 167. Glombitza: Münch. med. Wochenschr. 1912. 367.
- 168. Golm: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. 802.
- 169. Hirschfeld: Klin. Wochenschr. 1922. 1077.
- 170. Hirsch-Gereuth: Therap. d. Gegenw. 1915. 36.
- 171. Hoppe und Seegers: Therap. d. Gegenw. 1911. 454.
- 172. v. Hueber: Münch. med. Wochenschr. 1911. 2650.
- 173. Impens: Med. Klinik 1910. 1861.
- 174. — Therap. d. Gegenw. 1912. 158.
- 175. Kirchberg: Münch. med. Wochenschr. 1918. 1298.
- 176. König: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 1835.
- 177. Krone: Als Ref. Therap. Monatsh. 1915. 353.
- 178. Lorenz: Zeitschr. f. Tuberkul. 1912. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1002.
- 179. Lowenski: Therap. d. Gegenw. 1911. 240.
- 180. Nieuvenhuysse: Ref. Therap. Monatsh. 1916. 56; dazu auch S. 604.
- 181. Ohm: Ref. Therap. Monatsh. 1914. 224.
- 182. Pelz: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1911. 515.
- 183. Raschkow: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 294.
- 184. Schäfer: Münch. med. Wochenschr. 1910. 2695.
- 185. Schifftan: Therap. Monatsh. 1915. 399.
- 186. Siebelt: Dtsch. Ärztezeit. 1913; Ref. Neurol. Zentralbl. 1915. 100.
- 187. Singer: Therap. d. Gegenw. 1911. 190.
- 188. Tauszk: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1001.
- 189. Walter: Wien. klin. Wochenschr. 1912. 1006.

Aleudrin.

- 190. Becker: Mod. Med. 1912. Nr. 11. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 21.
- 191. Brückner: Therap. d. Gegenw. 1913. 541.
- 192. Burchard: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. 1044.
- 193. Flamm: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 2311.
- 194. Gutowitz: Med. Klinik 1912. 1911.
- 195. Hirschberg: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912/1913. 363.
- 196. Johannessohn: Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 349.

197. Maas: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 1231.
 198. Schlehan: Therap. d. Gegenw. 1913. 431.
 199. Topp: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 2230.

Amylenhydrat.

200. Anker: Therap. Monatsh. 1892. 623.
 201. Avellis: Dtsch. med. Wochenschr. 1888. 10.
 202. Brackmann: Therap. Monatsh. 1896. 641.
 203. Brie: Neurol. Zentralbl. 1892. 775.
 204. Buschan: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 228.
 205. Gürtler: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 99.
 206. Harnack und Meyer: Zeitschr. f. klin. Med. 1894. 374.
 207. — und Remertz, Fortschr. d. Med. 1893. 265.
 208. Hörle: Münch. med. Wochenschr. 1908. 1134.
 209. v. Hueber: Dtsch. med. Wochenschr. 1917. 216.
 210. Jacobi und Speer: Therap. Halbmonatsh. 1920. 445.
 211. Jeßkow: Zit. nach 293.
 212. Mering: Therap. Monatsh. 1887. 249.
 213. Laves: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 415.
 214. Naecke: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 47. 1890. 68.
 215. Niessen: Therap. Monatsh. 1900. 422.
 216. Peiser: Fortschr. d. Med. 1893. 1.
 217. Scharschmidt: Therap. Monatsh. 1887. 331.
 217a. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1890. 499.
 218. Wildermuth: Neurol. Zentralbl. 8. 1889. Nr. 15.

Aponal.

219. Buttermilch: Allg. med. Zentral-Zeit. 1912. 253.
 220. Herzberg: Fortschr. d. Med. 1913. 427.
 221. Huber: Med. Klinik 1911. 1935.
 222. Kürbitz: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 273.
 223. Ollendorf: Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 359.
 224. Simonstein: Allg. med. Zentral-Zeit. 1912. 153.
 225. Wachtel: Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 115.

Bromural.

226. Barabas: Zit. nach Lutz, Therap. Halbmonatsh. 1921. 489.
 227. Bernstein: Ref. Neurol. Zentralbl. 1910. 606.
 228. Bolten: Ref. Therap. Monatsh. 1915. 127.
 228a. Giorgis: Zit. wie Nr. 226.
 229. Hoffmann: Münch. med. Wochenschr. 1908. 2493.
 230. Krieger und v. d. Velden: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. 213.
 231. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 358.
 232. Rieger: Münch. med. Wochenschr. 1911. 257.
 233. Runck: Münch. med. Wochenschr. 1907. 728.
 234. Tischler: Med. Klinik 1912. 782.
 235. Zetlin: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1913. 637.

Chloral.

236. Andrew and Stevenson: Brit. med. Journ. 1891. 1. 1384.
 237. Arndt: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 3. 647.
 238. Aufrecht: Therap. Monatsh. 1888. 53.
 239. Ballet und Delhem: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1902. 502.
 240. Berliner: Therap. Monatsh. 1905. 51.
 241. Birch: Lancet 1889. 1. 625.
 242. Bornträger: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 53. 1890. 47.
 243. Briscoe: Brit. med. Journ. 1889. II. 1040.

244. Browne: Lancet 1871. I. 440 u. 473.
 245. Chapman: Lancet 1871. I. 666.
 246. Croft: Lancet 1871. II. 636.
 247. Curschmann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 8. 1871. 151.
 248. Drasche: Wien. klin. Wochenschr. 1870. 6ff.
 249. Dunlop: Lancet 1871. II. 32.
 250. Eulenburg: Dtsch. med. Wochenschr. 1891. 1097.
 251. Fischer: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 27. 1871. 592.
 252. Fothergill: Brit. med. Journ. 1900. II. 468.
 253. Fuller: Lancet 1871. 1. 403.
 254. Fürstner: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 6. 1876. 344.
 255. Geill: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 3. Folge. 14. Suppl. 1897. 275.
 256. Gellhorn: Zeitschr. f. Psychiatr. 35. 1879. 625.
 257. Glaus: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 841.
 258. Gregor: Münch. med. Wochenschr. 1907. 834.
 259. Gunn: Brit. med. Journ. 1913. 2. 665.
 260. Husband: Lancet 1871. I. 851.
 260a. Husemann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 6.
 261. Jastrowitz: Berl. klin. Wochenschr. 1869. 413.
 262. Kelp: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 31. 1875. 398.
 263. Kirn: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 29. 1873. 316.
 264. Langaard: Therap. Monatsh. 1908. 205.
 265. Lapinski: Ref. Neurol. Zentralbl. 1909. 354.
 266. Lewinstein: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 20. 1874. 219.
 267. — Berl. klin. Wochenschr. 1876. 389.
 268. Liebig: Lancet 1871. 2. 587.
 269. Liebreich: Chloralhydrat. 3. Aufl. 1871.
 270. — Vortrag St. Louis. Ref. Lancet 1904. 2. 1066.
 271. Litten: Charité-Ann. 4. 1877. 202.
 272. Manchot: Münch. med. Wochenschr. 1892. 17.
 273. Mayet: Thèse Lyon. Zit. Therap. Monatsh. 1907. 253.
 274. Model: Münch. med. Wochenschr. 1900. 1739.
 275. Monckton: Lancet 1871. 1. 219.
 276. Munro: Lancet 1871. 2. 10.
 277. Pal: Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1894. 385.
 278. Rehm: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 17. 1886. 36.
 279. Reimer: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 28. 1872. 317.
 280. Rosenbach: Therap. Monatsh. 1899. September.
 281. Richardson: Lancet 1871. 1. 209.
 282. Schröter: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 27. 1871. 217.
 283. Schüle: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 28. 1872. 1.
 284. Smith: Lancet 1871. 2. 466.
 285. Stüler: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 36. 1880. 677.
 286. Urtel: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 35. 1879. 206.
 287. — Lancet 1904. 1. 663.

Chloralamid.

288. Alt: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 194.
 289. Genersich: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 252.
 290. Gordon: Brit. med. Journ. 1891. 2. 1060.
 291. Hagemann und Strauß: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 731.
 292. Hagen und Hüfler: Münch. med. Wochenschr. 1889. 513.
 293. Halacz: Wien. med. Wochenschr. 1889. 1406.
 294. Kny: Therap. Monatsh. 1889. 545.
 295. Langaard: Therap. Monatsh. 1889. 461.
 296. — Therap. Monatsh. 1890. 38.
 297. Main: Brit. med. Journ. 1891. 1. 1123.
 298. Mairet und Bosc: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 456.
 299. Manchot: Therap. Monatsh. 1893. 359.

300. Marandon de Montyel: Ref. Neurol. Zentralbl. 1891. 375.
 301. Mering und Zuntz: Therap. Monatsh. 1889. 465.
 302. Paterson: Lancet 1889. 2. 849.
 303. Peabody: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 136.
 304. Peiper: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 644.
 305. Pye Smith: Lancet 1890. 1. 546.
 306. Reichmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 624.
 307. Robinson: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 1004.
 308. Seifert: Würzburg. Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. 1900 u. 1904 (nicht zugänglich).
 309. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1890. 498.
 310. Wefers: Zeitschr. f. Psychiatr. 47. 1891. 53.
 311. Wheeler: Lancet 1903. I. 615.
 312. White: Brit. med. Journ. 1889. II. 1326.

Chloralose.

313. Douty: Lancet 1900. 2. 1803.
 314. Herzen: Ref. Therap. Monatsh. 1896. 53. (Rev. méd. de la Suisse romande 1895. Nr. 6.)
 315. Haskoves: Rev. neurol. 1895. Ref. Therap. Monatsh. 1895. 320.
 316. Poulet: Ref. Therap. Monatsh. 1898. 564.
 317. Rendu: Ref. Therap. Monatsh. 1895. 203.
 318. Richet: Brit. med. Journ. 1897. II. 863.
 319. — und Hanriot: Ref. Therap. Monatsh. 1893. 131.

Codeonal.

320. Bachem: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 260.
 321. Bergeat: Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1913. Nr. 5. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913.
 322. Beyerhaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 405.
 323. Bönning: Berl. klin. Wochenschr. 1913. 1343.
 324. Gaupp: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 306.
 325. Gzibek: Zit. nach 323.
 326. Leva: Med. Klinik 1913. 911.
 327. Mann: Münch. med. Wochenschr. 1913. 474.
 328. v. Oy: Med. Klinik 1912. 1991.
 329. Rabow: Chemiker-Zeit. 1913. Nr. 46. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913.
 330. Stursberg: Münch. med. Wochenschr. 1912. 983.

Curral.

- 330a. Lauffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. 284.
 330b. Levy (Suhl): Klin. Wochenschr. 1. 1147. 1923.
 330c. Loewy (Hattendorf): Therapie d. Gegenw. 1923. 208.
 330d. Schanz: Münch. med. Wochenschr. 1923. 8.

Dial, Dialacetin, Didial.

331. A. M.: Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1915. 46.
 332. Barth: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 173.
 333. Beirat: Amerik. Ärzte. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 218.
 334. Castaldi: Arch. di farmacol. sperim. 1915. 289. Ref. Therap. Monatsh. 1915. 454.
 335. Christoffel: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 43. 1918. 49.
 336. — Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 1123.
 337. Froehlich: Therap. d. Gegenw. 1914. 191.
 338. Hirschfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 1221.
 339. — Therap. d. Gegenw. 1920. 477.
 340. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 643.
 341. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 1335.
 342. Mayer: Neurol. Zentralbl. 1919. 563.
 343. Mueller: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 973.

344. Schmidt: Med. Klinik 1914. 1568.
 345. Uhlmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 171.
 346. Zülchauer: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 951.

Diogenal.

347. Budjoso: Ref. Fortschr. d. Med. 1914. 892.
 348. Heinz: Münch. med. Wochenschr. 1913. 2671.
 349. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 643.
 350. Küster: Zeitschr. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1914. 82.
 351. Mörchen: Münch. med. Wochenschr. 1913. 2671.
 352. Strehlow: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 278.
 353. Tuch: Münch. med. Wochenschr. 1915. 745.

Dormiol.

354. Bodenstein: Ref. Therap. Monatsh. 1902. 480.
 355. Fuchs und Koch: Münch. med. Wochenschr. 1898. 1173.
 356. Hoppe: Münch. med. Wochenschr. 1902. 701.
 357. v. Ketly: Ref. Therap. d. Gegenw. 1901. 340.
 358. Lapinsky: Ref. Therap. Monatsh. 1905. 106.
 359. Meltzer: Dtsch. med. Wochenschr. 1899. 29. Th.-B.
 360. — Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1902. 487. (Sammelref.)
 361. di Nola: Ref. Therap. d. Gegenw. 1902. 548.
 362. Peters: Münch. med. Wochenschr. 1900. 463.
 363. Politz: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 1900. 684.
 364. Schultze: Neurol. Zentralbl. 1900. 249.
 365. Sommer: Zentralbl. f. Neurol. 1904. 153.
 366. Tendlau: Fortschr. d. Med. 1900. 44.
 367. Wederhake: Therap. Monatsh. 1905. 387.

Eglatol.

368. Blumenthal: Med. Klinik 1908. 792.
 369. v. Boltensern: Dtsch. Ärzte-Zeit. 1908. Heft 14.
 370. Harnack: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1540.
 371. Heubner: Therap. Monatsh. 1908. 491.

Hedonal.

372. Arndt: Therap. Monatsh. 1901. 179.
 373. Barrington Ward: Brit. Journ. of Chir. dis. 1913. 17; ref. Therap. Monatsh. 1913. 305.
 374. Benedikt: Therap. d. Gegenw. 1900. 405.
 375. Burkhardt: Münch. med. Wochenschr. 1911. 778.
 376. Claus: Belgique méd. 1900. 19; Crocq, Disk. zu Claus, zit. nach 389.
 377. Dreser: Therap. Monatsh. 1899. 613.
 378. Ennen: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 173.
 379. Eulenburg: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 20. Th.-B.
 380. Förster: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 23.
 381. Goldschmidt und Dittersdorf: Dtsch. Monatschr. f. Zahnheilk. 1900. 91.
 382. Haberkand: Zeitschr. f. Psychiatrie 54. 1900. 832.
 383. Heichelheim: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 795.
 384. Hepner: Prag. med. Wochenschr. 1901. 613.
 385. Lederer: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1904. 447.
 386. Lenz: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 35.
 387. Menz: Heilkunde 1900. 11.
 388. de Moor: Ref. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 23.
 389. Müller: Münch. med. Wochenschr. 1901. 383.
 390. Navratzky und Arndt: Therap. Monatsh. 1900. 327.
 391. Neu: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 175 u. 225.

392. Raimann: Heilkunde 1900. 13.
 393. Page: Lancet 1912. 2. 1221 u. 1297.
 394. Rausche: Münch. med. Wochenschr. 903. 4.
 395. Schlüter: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 46. Th.-B.
 396. Schüller: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 23.
 397. Schuster: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 23.
 398. Tendlau: Fortschr. d. Med. 1902. 5.
 399. Upcot and Evan: Lancet 1912. 1. 1568.
 400. Wedekind: Dtsch. Ärzte-Zeit. 1900. 24. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900. 759.

Hypnal.

401. Filehne: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 105.
 402. Reuter: Therap. Monatsh. 1890. 243 u. 296.

Hypnon.

403. Dujardin-Beaumetz: Gaz. hebd. 1885. 26. Nov. Zit. nach 92.
 404. Hallacz: Wien. med. Wochenschr. 1889. 1405.
 405. Hirt: Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1886. 261.
 406. Mairet et Combemale: Cpt. rend. 1885. 28. Dez. Zit. nach 92.
 407. Rottenbiller: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1887. 11.
 408. Schüder: Münch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 14.
 409. Seifert: Münch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 19. Ref. Therap. Monatsh. 1887. 237.

Isopral.

410. Dünwald: Dtsch. med. Wochenschr. 1906. 1953.
 411. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 46.
 412. Eschle: Fortschr. d. Med. 1904. Heft 6.
 413. Förster: Münch. med. Wochenschr. 1905. 948.
 414. Impens: Therap. Monatsh. 1903. 533.
 415. Klatt: Heilkunde 1905. Heft 11. Ref. Therap. Monatsh. 1906. 309.
 415a. Kleinschmid: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 213.
 416. Kreß: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 487.
 416a. L.: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 302.
 417. Maas: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 400.
 418. Mörchen: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 388.
 419. Muthmann: Münch. med. Wochenschr. 1904. 1427.
 420. Peters: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1884.
 421. Pisarski: Therap. Monatsh. 1905. 409.
 422. Raimann: Heilkunde 1904. Heft 3.
 423. Ranschoff: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 520.
 424. v. Scenkiralyi: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 828.
 425. Schmitt: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 769.
 426. Urstein: Therap. d. Gegenw. 1904. 64.
 426a. Wassermeyer: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 1181.
 426b. — Berl. klin. Wochenschr. 1909. 1439.

Luminal.

427. Benedeck: Wien. klin. Wochenschr. 1912. 571.
 428. Brühl: Münch. med. Wochenschr. 1920. 1913.
 429. Como: Inaug.-Diss. Würzburg 1914. Ref. Neurol. Zentralbl. 1917. 250.
 429a. Curschmann: Therap. Monatsh. 1917. 148.
 430. Deist: Klin. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 8. 1913. 10.
 431. Dockhorn: Med. Klinik 1912. 1274.
 432. Donath: Münch. med. Wochenschr. 1921. 812.
 433. Eder: Therap. d. Gegenw. 1912. 258.
 434. Emanuel: Neurol. Zentralbl. 1912. 563.

435. Epifanio: Riv. di pathol. nerv. e ment. 1915. Zit. nach 589.
 436. Friedländer: Therap. Monatsh. 1919. 453.
 437. Fuchs: Münch. med. Wochenschr. 1914. 873.
 438. Fürer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1670.
 439. Geißler: Münch. med. Wochenschr. 1911. 922.
 440. Goldstein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 987.
 441. Gräffner: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 938.
 441a. Gregor: Therap. Monatsh. 1913. 549.
 442. Hartung: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
 443. Haug: Münch. med. Wochenschr. 1919. 1494.
 444. Hauptmann: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1907.
 445. — Münch. med. Wochenschr. 1919. 1319.
 446. Hering: Klin. Wochenschr. 1922. 1077.
 447. Heinsius: Med. Klinik 1914. 591.
 448. Hofbauer: Zentralbl. f. Gynäkol. 1920. 144. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 214.
 449. v. Hueber: Münch. med. Wochenschr. 1919. 1090.
 449a. Impens: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 945.
 450. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 940.
 451. Kino: Therap. d. Gegenw. 1912. 403.
 452. Klebelsberg: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1913. 415.
 453. Klotz: Therap. Monatsh. 1915. 132.
 454. König: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 1883.
 455. Kreß: Therap. Halbmonatsh. 1920. 200.
 456. Krisch: Klin. Wochenschr. 1922. 518.
 457. Langstein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 32.
 458. Lomer: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1913. 505.
 459. Loewe: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 947.
 460. Luce und Feigl: Therap. Monatsh. 1918. 236.
 461. Manin: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1914. 15.
 462. Meyer: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 183.
 463. Mörchen: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **13**. 1912. 517.
 464. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 580.
 465. Patschke: Neurol. Zentralbl. 1914. 899.
 466. Raecke: Med. Klinik 1912. Nr. 21.
 467. Redlich: Wien. med. Wochenschr. 1920. 1166 u. 1214.
 468. Reiß: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 49.
 469. Rosenfeld: Therap. d. Gegenw. 1912. 361.
 470. Schäfer: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 1038.
 471. Sioli: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1374.
 472. Stein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 387.
 472a. Stockmeyer: Münch. med. Wochenschr. 1919. 446.
 473. Strauß: Therap. Monatsh. 1915. 312.
 474. — Therap. Monatsh. 1917. 338.
 475. — Therap. Monatsh. 1918. 460.
 476. Tobias: Neurol. Zentralbl. 1912. 858.
 477. Ungar: Wien. klin. Wochenschr. 1914. 847.
 478. Weber: Therap. Halbmonatsh. 1921. 467.
 479. — Klin. Wochenschr. 1922. 998.
 480. Wetzell: Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 30.
 481. Zimmermann: Therap. Halbmonatsh. 1920. 79.

Neuronal.

482. Becker: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 18.
 483. Bleibtreu: Münch. med. Wochenschr. 1905. 703.
 484. Bumke: Med. Klinik 1906. 703.
 485. Dreyfuß: Therap. Monatsh. 1906. 237.
 486. Euler: Therap. Monatsh. 1905. 168.
 487. Fuchs und Schultze: Münch. med. Wochenschr. 1904. 1103.

488. Gerlach: Münch. med. Wochenschr. 1906.
 489. Heinicke: Med. Klinik 1906. 572.
 489a. Mannich und Zerne: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 803.
 490. Rixen: Münch. med. Wochenschr. 1904. 2139.
 491. Schulze: Therap. d. Gegenw. 1905. 15.
 492. Seige: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 1828.
 493. Siebert: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 109.
 494. Stroux: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1497.
 495. Weifenbach: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1905. 89.

Nirvanol.

496. Atzrott: Therap. d. Gegenw. 1920. 375.
 497. Baum: Therap. Monatsh. 1919. 383.
 498. Berlit: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **61**. 1920. 259.
 499. Bresler: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. **20**. 1894.
 500. Brodfeld: Med. Klinik 1920. 184.
 501. Brünicke: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 324.
 502. Carsten: Wochenschr. f. Therap. d. Auges. 1920. 49. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 248.
 503. Curschmann: Therap. Monatsh. 1918. 53.
 504. Freund: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1388.
 505. Froboese: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 186.
 506. Fuhrmann: Med. Klinik 1920. 783.
 507. Geill: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1919/20. 75.
 508. Gellhorn: Allg. med. Zentral-Zeit. 1919. 21.
 509. Glaubitz: Zeitschr. f. exp. Med. **25**. 1921. 230.
 510. Golliner: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 76.
 511. Jacob: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1331.
 512. Jolowicz: Therap. Halbmonatsh. 1920. 416.
 513. Katzenstein: Med. Klin. 1920. 156.
 514. Kißmeyer: Med. Klinik 1920. 457.
 515. Klebelsberg: Med. Klinik 1921. 593.
 516. Majerus: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **63**. 1919. 312.
 517. — Therapeut. Monatsh. 1919. 141.
 518. Meißner: Therap. Monatsh. 1919. 332.
 518a. Mendel: Neurol. Zentralbl. 1919. 637.
 519. Michalke: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 380.
 520. Pensky: Med. Klinik 1918. 939 und 1919. 364.
 521. Piotrowski: Münch. med. Wochenschr. 1916. 1512.
 522. Pöllmann: Allg. med. Zentral-Zeit. 1920. 45.
 523. Reye: Münch. med. Wochenschr. 1920. 1120.
 524. Roeder: Therap. Monatsh. 1919. 54.
 525. Rosenthal: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 129.
 526. Schellenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. 101.
 527. Schlichtegroll: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 611.
 528. Tilling: Therap. Monatsh. 1918. 422.
 529. Voegele: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 603.
 530. Wernecke: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. 1193.

Azetyl-Nirvanol.

531. Michalke: Münch. med. Wochenschr. 1921. 303.

Paraldehyd.

- 531a. Barnes: Brit. med. Journ. 1897. **2**. 863.
 532. Becker: Reichs-Med.-Anz. 1910. Nr. 25. Ref. Neurol. Zentralbl. 1911. 932.
 533. Benda: Neurol. Zentralbl. 1884. Nr. 12. Ref. Dtsch. Med. Wochenschr. 1884. 559.
 534. Boyd: Edinburgh med. Journ. 1910. Nr. 7. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1910. 897.

535. Bumke: Münch. med. Wochenschr. 1902. 1958.
 536. Clowes: Brit. med. Journ. 1898. II. 629.
 537. Fornaca und Querrelli: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 2451.
 538. Fröhner: Berl. klin. Wochenschr. 1887. 685.
 539. Goodhart: Brit. med. Journ. 1889. 19. Jan.
 540. Goodmann: Zit. Nr. 553.
 541. Gordon: Brit. med. Journ. 1889. 1. 515.
 541a. Hartz: Journ. of the Americ. med. assoc. 58. 1912. 1477.
 542. Hearder: Brit. med. Journ. 1896. 1. 725.
 543. Hughes: Brit. med. Journ. 1889. 1. 1265.
 544. Krafft-Ebing: Therap. Monatsh. 1887. 244.
 545. — Neurol. Zentralbl. 1900. 139.
 546. Laehr: Zeitschr. f. Psychiatrie 44. 1888. 495.
 547. Langreuter: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1884. 1.
 548. Loeb: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 173.
 549. Lovegrowe: Brit. med. Journ. 1888. 1. 1113.
 550. Lovell-Drage: Lancet 1900. 2. 875.
 551. Löwenstein: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 1322.
 552. Mac Gregor: Lancet 1899. 363.
 553. Mackenzie: Brit. med. Journ. 2. 1891. 1244.
 554. Mackie: Brit. med. Journ. 1. 1893. 65.
 555. — Lancet 1899. 756.
 556. Maier: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 176 u. 322.
 557. v. Noorden: Zentralbl. f. klin. Med. 1884. 164.
 558. Paltauf: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 888.
 559. Peretti: Berl. klin. Wochenschr. 1883. 609.
 560. Raimann: Wien. klin. Rundschau 1899. Nr. 19 u. 22.
 561. Rehm: Zeitschr. f. Psychiatrie. 44. 1888. 490 u. 650.
 562. Reinhold: Therap. Monatsh. 1897. 300.
 563. Rolleston: Practitioner 1888. 339. Zit. nach 553.
 564. Saward: Lancet 1902. 2. 673.
 565. Sommer: Neurol. Zentralbl. 1889. Nr. 3.
 565a. Stewart: Brit. med. Journ. 1889. 1. 948.
 566. — Brit. med. Journ. 1890. 2. 472.

Phenoval.

567. Bergell: Med. Klinik 1914. 147.
 568. Hindelang: Med. Klinik 1914. 200.
 569. Löb: Therap. d. Gegenw. 1914. 163.
 570. Seegers: Therap. d. Gegenw. 1919. 478.
 571. Sohler: Therap. Halbmonatsh. 1920. 351.

Proponal.

572. Bumke: Med. Klinik 1906. 703.
 573. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 46.
 574. Fischer und Mering: Med. Klinik 1905. Nr. 52.
 575. Kalischer: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 826.
 576. Lilienfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1906. 286.
 577. Mörchen: Münch. med. Wochenschr. 1906. 744.
 578. Römheld: Therap. d. Gegenw. 1906. 190.
 579. Schirbach: Therap. Monatsh. 1907. 37.
 580. Stiefeler: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1909. 62.
 581. Strobl: Ref. Neurol. Zentralbl. 1908. 473.

Somnazetin, neuer Name für Veranzetin (siehe dort).

Somnal und Ural.

582. Poppi: Bull. d. soc. med.-chirurg. di Bologna. 1885. Zit. Nr. 92.
 583. Robinson: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 1004.
 584. Sticker: Dtsch. med. Wochenschr. 1885. 824.

Somnifen.

585. Demole: Rev. neurol. 1921. 1222. Ref. Klin.-therapeut. Wochenschr. 1922. 799.
 586. Dietlen: Therap. Halbmonatsh. 1921. 599.
 587. Handschuh: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. 925.
 588. Hoffmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. 177.
 589. Kläsi: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 74. 1922. 557.
 590. Liebmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 1093.
 591. Redonnet: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. 25. 24. Zit. 461.

Sulfonal.

592. Alexander: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1902. 501.
 593. Bampton: Brit. med. Journ. 1899. 2. 1249.
 594. Barnes: Brit. med. Journ. 1897. II. 863.
 594a. Bolle: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1907. 558.
 595. Breßlauer: Wien. med. Blätter 1891. Zit. nach 617.
 596. Cohn: Therap. d. Gegenw. 1901. 94.
 597. Dietrich: Therap. Monatsh. 1900. 220.
 598. Erbslöh: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 23. 1903. 197.
 599. Engelmänn: Münch. med. Wochenschr. 1888. 449.
 600. Ewald: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 512.
 601. Fränkel: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 28. 285.
 602. — Neurol. Zentralbl. 1908. 88.
 603. Gillet: Brit. med. Journ. 1898. 2. 808.
 604. Gilbert: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 13. 1882. 603.
 605. Goldstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1892. 983.
 606. Gulland: Brit. med. Journ. 1898. 2. 1821.
 607. Hay: Ref. Zeitschr. f. Psychiatr. 1891. 95.
 608. Herting: Zeitschr. f. Psychiatr. 51. 1895. 98.
 609. Hind: Lancet 1. 1904. 219.
 610. Hogarth: Lancet 2. 1889. 777.
 611. Hoppe-Seyler und Ritter: Münch. med. Wochenschr. 1897. 355.
 612. Jastrowitz: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 698.
 613. Joachim: Therap. Monatsh. 1889. 226.
 614. Kast: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 309.
 615. — Therap. Monatsh. 1888. 316.
 616. Kast: Therap. Monatsh. 1889. 495.
 617. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 31. 69.
 618. Kingsbury: Brit. med. Journ. 1889. 2. 817.
 618a. Kisch: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 125.
 619. Klein: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 16. 487.
 620. Knaggs: Brit. med. Journ. 1890. 2. 955.
 621. Knoblauch: Therap. Monatsh. 1889. 495.
 622. Knox, Bond: Lancet 1889. 2. 1053.
 623. Locajano: Ref. Brit. med. Journ. 1889. 1. 1273.
 624. Lovegrove: Brit. med. Journ. 1888. 1. 1113.
 625. Mac Phedran: Brit. med. Journ. 1897. II. 857.
 626. Merkel: Münch. med. Wochenschr. 1889. 449.
 627. Müller: Therap. Monatsh. 1888. 378.
 628. — Wien. klin. Wochenschr. 1894. 252.
 629. Nakarai: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 58. 1897. 169.
 630. Neisser: Dtsch. med. Wochenschr. 1891. 703.
 631. Oestreicher: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 501 und Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 28. 285.

632. Ott: Prag. med. Wochenschr. 1889. Ref. Brit. med. Journ. 1889. 1. 101.
 633. Perregaux: Zit. Brit. med. Journ. 1889. 913.
 634. Pförtner: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 1562.
 635. Power: Brit. med. Journ. 1889. 1. 1273.
 636. Quinke: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 889.
 637. Rabbas: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 3330.
 638. Raymond: Brit. med. Journ. 1889. 2. 838.
 639. Richardson: Brit. med. Journ. 1889. 2. 817.
 640. Richmond: Brit. med. Journ. 1898. 2. 1337.
 641. Riedel: Münch. med. Wochenschr. 1889. 339.
 642. Rogers: Journ. of the Americ. med. assoc. 1912. 1510.
 643. Rosenbach: Grundriß der Pathologie und Therapie der Herzkrankheiten. Berlin 1899.
 644. Rosin: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 499.
 645. Rottenberg: Therap. Monatsh. 1891. 645.
 646. Schäffer: Therap. Monatsh. 1893. 57.
 647. Schedtler: Zeitschr. f. Psychiatr. 50. 1894. 465.
 648. Schmey: Therap. Monatsh. 1888. 319.
 649. Schotten: Therap. Monatsh. 1888. 555 u. 808.
 650. — Therap. Monatsh. 1890. 187.
 651. Schulte: Arch. f. klin. Med. 58. 1897. 313.
 652. Schulz: Neurol. Zentralbl. 1896. Nr. 19. Ref. Therap. Monatsh. 1896. 630.
 653. Schwalbe: Dtsch. med. Wochenschr. 1888. 725.
 654. Smith: Brit. med. Journ. 1900. 1. 20.
 655. Sutherland: Lancet 1889. 2. 1053.
 656. Taily: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 471.
 657. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1889. 255.
 658. Verhogen: La Clinique 1889. Ref. Lancet 1889. 1. 1003.
 659. Vorster: Zeitschr. f. Psychiatr. 47. 1891. 29.
 660. Walters: Lancet 1889. 2. 1113.
 661. West: Brit. med. Journ. 1889. 2. 1023.
 662. Whatley: Lancet 1904. 1. 1016.
 663. Wightwick und Rolleston: Lancet 1903. 1. 1096.
 664. Wolters: Therap. Monatsh. 1895. 656.
 665. Zeigler: Med. Sentinel 1900. Mai. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900. 420.
 666. — Brit. med. Journ. 1909. 2. 1431.

Trional und Tetronal.

667. Baranyi: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1402.
 668. Barth und Rumpel: Dtsch. med. Wochenschr. 1890. 722.
 669. Berger: Münch. med. Wochenschr. 1895. 928.
 670. Beyer: Dtsch. med. Wochenschr. 1896. 6.
 671. — Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1893. 589.
 672. Böttiger: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 42.
 673. Braune: Therap. Halbmonatsh. 1920. 71.
 673a. Burghoff: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 71. 1914. 354.
 674. Clarke: Br. Ärztetage 1897. Brit. med. Journ. 1897. II. 853.
 675. Coleman: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900.
 676. Collatz: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 966.
 677. Geill: Therap. Monatsh. 1897. 399.
 677a. Gierlich: Neurol. Zentralbl. 1896. 770.
 678. Goldmann: Münch. med. Wochenschr. 1895. 1030.
 678a. Hart: Americ. Journ. of the med. sciences. 121. 1901. 435.
 679. Hecker: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1894. 595.
 680. Herting: Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 343 und Zeitschr. f. Psychiatr. 2. 109.
 681. Horvath: Ref. Therap. Monatsh. 1893. 135.
 682. Kämpfer: Therap. Monatsh. 1897. 122.
 683. Koppers: Inaug.-Diss. Würzburg 1893. Ref. Therap. Monatsh. 1893. 362.

684. Köster: Therap. Monatsh. 1896. 141.
 685. Kramer: Prag. med. Wochenschr. 1894.
 686. Mackintosh: Lancet 1910. 1. 140.
 687. M. D.: Lancet 1908. 1. 1254.
 688. Mering: Therap. Monatsh. 1896. 421.
 689. Morro: Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 672.
 690. v. Noorden: Therap. Monatsh. 1916. 426.
 691. Obersteiner: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 14.
 692. Ogden: Boston med. a. surg. Journ. 1898. 169. Ref. Americ. Journ. of the med. sciences. 1898. 466.
 692a. Peters: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 71. 1914. 354.
 693. Pilcz: Therap. Halbmonatsh. 1920. 291.
 694. Reinicke: Dtsch. med. Wochenschr. 1895. 211.
 695. Römert: Inaug.-Diss. Breslau 1894. Zit. nach Friedländer, Therap. Monatsh. 1894. 370.
 696. Rolleston: Lancet 1897. 1. 883.
 697. Ropiteau: Thèse de Paris 1900. Ref. Therap. Monatsh. 1901. 219.
 698. Rosenfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1901. 547.
 698a. Ruedy: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 44.
 699. Schäfer: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 29.
 700. Schultze: Therap. Monatsh. 1891. 538.
 701. — Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 152.
 702. Schulz: Therap. Monatsh. 1896. 19 u. 630.
 703. Spitzer: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 417.
 704. Svetlin: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 14.
 705. Tresillian: Brit. med. Journ. 1899. 1. 209.
 706. Thomas: Münch. med. Wochenschr. 1902. 2065.
 707. Vogel: Berl. klin. Wochenschr. 1899. 874.
 708. Weber: Dtsch. med. Wochenschr. 1896. Ve eins-Feilage 11.
 709. Weyert: Med. Klinik 1909. 1265.
 709a. Wightwick and Rolleston: Lancet 1903. I. 1096.
 710. Wolff: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1907. 128 und 1901. Mai- und Septemberheft (nicht zugänglich).

Urethan.

711. Cranston: Brit. med. Journ. 1889. 2. 978.
 712. Friedländer: Therap. Monatsh. 1894. 41 (Sammelreferat).
 713. Gordon: Brit. med. Journ. 1889. 2. 975.
 714. v. Jaksch: Wien. med. Blätter 1885. 1021.
 715. Sieveking: Brit. med. Journ. 1886. 2. 105.
 716. Sticker: Dtsch. med. Wochenschr. 1885. 824.
 717. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1889. 255.

Veranazetin = Somnacetin.

718. Baer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 472.
 719. Mönkemöller: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 537.
 720. v. Noorden: Therap. d. Gegenw. 1911. Heft 6.
 721. — Therap. Halbmonatsh. 1919. 413.
 722. Trebing: Therap. Monatsh. 1916. 442.

Veramon.

723. Fischer: Therap. Halbmonatsh. 1921. 636.
 724. Martin: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 1586.
 725. Starkenstein: Therap. Halbmonatsh. 1921. 619.

Veronal und Veronalnatrium — Medinal.

726. Abraham: Therap. d. Gegenw. 1904. 282.
 727. Alter: Münch. med. Wochenschr. 1905. 514.

728. Authenrieth: Ref. Therap. Halbmonatsh. 1921. 716.
729. Bahrd: Münch. med. Wochenschr. 1905. 515.
730. Bachem: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1911 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 228.
731. Berent: Therap. Monatsh. 1903. 279.
732. Behloradski: Zentralbl. f. inn. Med. 1912. 416.
733. Becker: Therap. Monatsh. 1909. 417.
734. Boehnheim: Med. Klinik 1920. Nr. 42.
735. Brewer: Therap. Gaz. 1912. 381. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1094.
736. Browning: Brit. med. Journ. 1913. **2**. 20.
737. Bourilhet: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 1208.
738. Carafoli: Ref. Journ. of the Americ. med. assoc. **64**. 188.
739. Chitty: Lancet 1913. **1**. 917.
740. Clarke: Lancet 1904. **1**. 223.
741. — Lancet 1905. **2**. 1914.
742. Clark: Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. 1259.
743. Cohn: Therap. Monatsh. 1907. 275.
744. — Med. Klinik 1907. 151.
745. Davids: Berl. klin. Wochenschr. 1904. 830.
746. Davies: Brit. med. Journ. 1909. II. 1154.
747. Dick: Brit. med. Journ. 1914. **1**. 856.
748. Dobrschanski: Wien. med. Presse 1906. 2144. Ref. Therap. Monatsh. 1906. 624.
749. Ebstein: Münch. med. Wochenschr. 1909. 136.
750. Emden: Münch. med. Wochenschr. 1908. 1050.
751. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. **8**. 6.
752. Ehrlich: Münch. med. Wochenschr. 1906. 559.
753. Euler: Therap. Monatsh. 1904. 461.
754. Fischer und Hoppe: Therap. d. Gegenw. 1908. 551.
755. — — Münch. med. Wochenschr. 1909. 1429.
756. — und Mering, Therap. d. Gegenw. 1903. 96.
757. — — Therap. d. Gegenw. 1904. 145.
758. Flatau: Therap. d. Gegenw. 1908. 73.
759. Frank: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1912. 38. Ref. Fortschr. d. Med. 1912. 1661.
760. Fraser: Lancet 1914. I. 1736 und Brit. med. Journ. 1912. II. 72.
760a. Friedel: Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1905. Zit. nach 779a.
761. Galler: Therap. d. Gegenw. 1910. 94.
762. Gautier: Rev. méd. de la Suisse romande 1919. Ref. Therap. Monatsh. 1919. 368.
763. Geiringer: Klin.-therap. Wochenschr. 1912. 1499.
764. Gerhartz: Berl. klin. Wochenschr. 1903. 928.
765. Gieriger: Wien. klin. Wochenschr. 1905. 1243.
766. Griblich: Med. Klinik 1913. 1895.
767. Glaser: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 1414.
768. Gwozdescki: Ref. Ärztl. Sachverst.-Zeit. 1908. 122.
769. Hald: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1904. 173.
770. Hampke: Inaug.-Diss. Leipzig 1906.
771. Harnack: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **36**. 1909. 38.
772. — Münch. med. Wochenschr. 1905. 2269.
773. Harpe: Ref. Therap. Monatsh. 1908. 108.
774. Hoge: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. III. F. **62**. 1921. 19 u. 223.
775. Höftmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. 971.
776. Hoppe: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. 971.
777. Hornung: Münch. med. Wochenschr. 1920. 484.
778. House: Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. 1345.
779. Homburger: Therap. d. Gegenw. 1904. 299.
779a. Husemann: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **4**. 1905. 42.
780. v. Husen: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 6.
781. Jacobj: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **37**. 1909. 222.
782. Jacobsen: Therap. Monatsh. 1904. 628.

783. Jolowicz: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 803.
783a. Jordan: Brit. med. Journ. 1904. 1. 538.
784. Kaan: Therap. Monatsh. 1904. 458.
785. Klausner: Ref. Therap. Monatsh. 1916. 599.
786. Klieneberger: Münch. med. Wochenschr. 1905. 1543.
787. Krause: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 1171.
787a. Krauß: Inaug.-Diss. Kiel. Zit. nach 774.
788. Kreß: Therap. Monatsh. 1905. 37.
789. — Therap. Monatsh. 1905. 467.
790. Laehr: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 69. 1912. 529.
791. Laudenheimer: Therap. d. Gegenw. 1904. 47.
792. Liebl: Med. Klinik 1909. 1719.
793. Lichtenstern: Wien. med. Wochenschr. 1911. 1820.
794. Lilienfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1903. 474.
795. Likudi: Berl. klin. Wochenschr. 1909. 2021.
796. Luedke: Ref. Neurol. Zentralbl. 1911. 933.
797. Luther: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 293.
798. Martin: Brit. med. Journ. 1910. 2. 457.
798a. Masay und Drappier: Journ. méd. de Bruxelles. Zit. nach 774.
799. Mendel und Cron: Dtsch. med. Wochenschr. 1903. 608.
800. Moszeik: Med. Klinik 1920. 9.
801. Mörchen: Therap. Monatsh. 1906. 211.
802. Munk: Med. Klinik 1908. 1834.
803. Munro: Brit. med. Journ. 1914. 1. 854.
804. Naughton: Brit. med. Journ. 1910. 2. 375.
805. Nieuhaus: Neurol. Zentralbl. 1907. 900.
806. Ormsby: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 798.
807. Oppenheim: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 57. 1917. 1.
808. Pariser: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 506.
809. Pauly: Berl. klin. Wochenschr. 1910. 479.
810. Parsons: Brit. med. Journ. 1908. 2. 832.
811. Pernet: Brit. med. Journ. 2. 312.
812. Pfeiffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1892.
813. Pisarski: Therap. Monatsh. 1904. 501.
814. Poly: Münch. med. Wochenschr. 1903. 856.
815. Römer: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1305.
816. Reich und Herzfeld: Therap. Monatsh. 1908. 354
817. Rosendorff: Berl. klin. Wochenschr. 1910. 934.
818. Rommel: Charité-Ann. 36. 1912. 562.
819. Rosenfeld: Therap. d. Gegenw. 1903. 164.
820. Richter und Steiner: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 545.
821. Rumpel: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 704.
822. Russel und Parker: Brit. med. Journ. 1914. 1. 853.
823. Schiffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 920.
824. Schmidt: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1908. 472.
825. Schubiger: Schweiz. Korrespbl. 1916. 1741.
826. Schneider: Prag. med. Wochenschr. 1917. 17.
827. Senator: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1137.
828. Souper: Brit. med. Journ. 1914. 2. 1015.
829. Sowden: Brit. med. Journ. 1910. 2. 140.
830. Steinitz: Therap. d. Gegenw. 1908. 203.
830a. — Therap. d. Gegenw. 1908. 293.
831. — Münch. med. Wochenschr. 1909. 2106.
832. Sérieux und Mignot: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 1208.
833. Topp: Therap. Monatsh. 1907. 163 u. 276.
834. Ulrici: Therap. Monatsh. 1904. 614.
835. UMBER: Med. Klinik 1906. 1254.
836. Weitz: Med. Klinik 1918. 159.

- 837. Weitz: Festschr. St. Georg. 1912. 241. Hamburg.
- 838. Willcox: Lancet 1913. 2. 734 u. 1178.
- 839. Winternitz: Med. Klinik 1908. 1189.
- 840. — Münch. med. Wochenschr. 1908. 2599.
- 841. Würth: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 100.
- 842. Wolters: Med. Klinik 1908. 182.
- 843. Zörnlaib: Wien. med. Wochenschr. 1906. 2454.
- 844. W. M. H.: Brit. med. Journ. 1910. 1. 552.
- 845. X. X. X.: Brit. med. Journ. 1909. 2. 1320 u. 1387.

Viferral.

- 846. Gärtner und Witthauer, Therap. Monatsh. 1905. Nr. 3.
- 847. Ehrke, Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 49.
- 848. Mackh, Münch. med. Wochenschr. 1906. 526.

Voluntal.

- 849. Ebstein: Therapie d. Gegenw. 1923. 294.
- 850. Hanse: Klin. Wochenschr. 1923. 346.
- 851. Hirschfeld: Med. Klinik 1923. 502.
- 852. Miltner: Dtsch. med. Wochenschr. 1923. 73.
- 853. Schuh: Therapie d. Gegenw. 1923. 157.
- 854. Tietze: Therapie d. Gegenw. 1923. 207.
- 855. UMBER: Klin. Wochenschr. 1923. 473.
- 856. Willstätter - Straub - Hauptmann: Münch. med. Wochenschr. 1922. 1651.

Sachverzeichnis.

- Abstumpfung 22, 34.
 Adalin 19, 20, 25, 35, 68, 72,
 74, 85, 97, 98, 100, 103.
 Äther 15.
 Aleudrin 20, 36.
 Alkohol 6, 17.
 Amylenhydrat 15, 19, 22, 40,
 75, 85.
 Angina pect. 51, 90.
 Angiospasmen 103.
 Antineuralgica 1, 68, 82, 90.
 Antipyrin 68.
 Aponal 19, 37.
 Apoplexie 49, 52, 57.
 Arbeit 5, 10.
 — und Schlaf 2, 5, 102.
 Arsenikvergiftung 82.
 Arteriosklerose 48, 57, 60, 65,
 69, 100.
 Assimilation 2, 16, 17, 18.
 Asthma bronchiale 105.
 Ataxie 27, 60, 80.
 Atemzentrum 15, 16, 72.
 Atmung 7, 10, 12, 15, 43, 73.
 Atropin 14, 84, 102.
 Augenmuskelerkrankungen 26, 73.
 Augenzittern der Bergleute 1,
 105.
 Ausscheidung der Schlafmittel
 23, 24.
 Azetat 41.
 Azetyl-Nirvanol 67.

 Barbitursäure Salze in Lösung
 59, 62, 67.
 Beklemmungsgefühl 48, 57.
 Blutdruck 10, 13, 24, 73, 79.
 Blutgeschwindigkeit 3, 13.
 Blutung 28, 49, 52, 57.
 Blutverschiebung (Weber) 10.
 Bradycardia hypotonica 10.
 Brom 34, 35, 36, 84.
 Bromoderm 34, 35, 36.
 Bromural 20, 25, 27, 35, 72,
 74, 85, 97, 98.
 Bronchopneumonie 77, 79.

 Chemische Konstitution 19.
 Cheyne-Stockessches At-
 men 26, 57, 60, 79.
 Chloralamid 22, 49.
 Chloralhydrat 1, 6, 16, 17, 19,
 20, 24, 27, 48, 72, 73, 74,
 76, 86, 97, 98, 99, 100, 103,
 104.
 Chloralose 15, 50.
 Chloroform 15, 72.
 Chorea 104.
 Curral 13, 45, 101.

 Dermatologie 27, 57.
 Darreichung der Schlafmittel
 29.
 Dekubitus 49, 51, 74, 80.
 Delirium tremens 50, 58, 104.
 Dermographie 80.
 Diabetes 102.
 Dial 19, 45, 68, 71, 81, 87,
 101.
 Dialacetin 71.
 Didial 71.
 Diogenal 20, 37.
 Dormiol 15, 19, 47, 100.
 Dosis letalis 74.
 Drüsensekretion im Schlafe
 13, 26.
 Dyspeptische Beschwerden
 105.

 Eglatol 71.
 Einschlafen 2, 6.
 Einschlafmittel 9, 33, 98, 101.
 Eiweißzerfall 27.
 Endokrine Störungen 102.
 Energie 17.
 Entfettungskur 102.
 Epilepsie 19, 27, 32, 61, 75,
 109.
 Erholung im Schlafe 7, 8.
 — des Muskels 10.
 Ermüdung 5.
 — des Muskels 10.
 Ermüdungsstoffe 2, 3, 15.
 Ernährungszustand 28, 99.
 Erregung 6, 25, 26, 27, 43, 45,
 46, 49, 52, 60, 89, 98, 101,
 102, 103.
 Erschöpfung 6, 102.
 Erwachen 8.
 Exanthem 19, 26, 49, 51, 56,
 60, 64, 78, 79.

 Fieberhafte Erkrankungen 99.

 Geisteskrankheiten 1, 22, 61,
 63, 67, 103, 105.
 Geschmack 19, 28, 39, 40, 41,
 42.
 Gewöhnung 25, 34.
 Glykosurie 50.
 Greisenalter 49, 52, 69, 98.

 Hämophilie 49, 101.
 Hautjucken 40, 91.
 Hedonal 19, 21, 42, 76.
 Herzkrankheiten 46, 48, 51,
 77, 89, 99.
 Hippus 73.
 Hirnanämie 16, 21.
 Hirndruck 102.
 Hirnhyperämie 16, 83.
 Hirnvolumen 4, 10, 16.
 Husten 91, 103.
 Hypertonie 104.
 Hypnal 50.
 Hypnalgie 7.
 Hypnon 41.
 Hypnotischer Zustand 15.
 Hypnoval 19.
 Hysterie 29, 32, 40.

 Indikation 29, 32, 95.
 Individuelle Faktoren 22, 25,
 29, 94, 95.
 Isopral 16, 19, 20, 21, 24, 25,
 46, 86, 100.

 Kampfer 12, 18, 84, 94, 103.
 Katzenjammer 29.
 Keuchhusten 105.
 Kodein 68, 91.
 Kodeonal 70, 91, 99.
 Koffein 3, 6, 11, 12, 18, 82,
 83, 94.
 Kohlenoxydvergiftung 82.
 Kola 12.
 Kombinationspräparate 31,
 68.
 Kopfschmerzen 27, 28, 40, 90.
 Krämpfe 27, 28, 41, 77.
 Kreislauf 3, 10ff., 13, 26, 48,
 72, 98, 99, 100.
 Kumulation 19, 22, 30, 34.

- Laktopenhin 69.
 Leistungen nach Schlafmittel-
 gebrauch 24, 102.
 Luminal 19, 21, 22, 24, 59, 68,
 72, 73, 75, 80, 104.
 Luminalnatrium 63.
 Lungenkrankheiten 100.

 Medinal 59.
 Menstruation 28.
 Meteorismus 9, 93.
 Methylal 41.
 Migräne 52, 104.
 Migränin 82.
 Milchsäure 11, 12, 17.
 Morphinum 16, 18, 49, 68, 90,
 98, 99.
 Morphinumentziehungskur 59.
 Morphinumvergiftung 77, 81,
 84.
 Müdigkeit 5.
 Muskelatmung 17.
 Muskelerholung 10.
 Muskelermüdung 9, 11.
 Muskeltonus 12, 15, 26, 72, 77,
 79.
 Muskulatur, glatte 12.

 Nachtschweiß 13, 18, 92, 103.
 Nachwirkung 9, 27, 29, 98,
 102.
 — für die nächste Nacht 24,
 30.
 Narkose 15, 20, 35.
 Nebenursachen 31.
 Nebenwirkungen 26, 28, 34.
 Neuronal 19, 23, 24, 25, 43.
 Neurose 101.
 Niere 13, 28, 101.
 Nirvanol 19, 21, 63, 81, 103.
 Nykturie 13.

 Paraldehyd 16, 19, 25, 26,
 38, 76, 85, 87, 98, 99, 100,
 103.
 Paralyse progressive 50, 56.
 Parotitis 49.
 Phenoval 71.
 Phosphorsäure 4.
 Physiologisches Schlafmittel
 16, 25.

 Polioencephalitis haemorrha-
 gica sup. (Wernicke) 73,
 80, 81.
 Pollution 52, 62, 93.
 Porphyrinurie 19, 21, 27, 52.
 Posthypnotischer Effekt 27,
 29, 52, 59.
 Preise der Schlafmittel 72.
 Proponal 19, 20, 44.
 Prüfungsmethode nach
 Rosenbach 23.
 Psyche und Schlaf 6.
 Pupillen 73, 78, 80.
 Pyramidon 68, 70, 80, 84.

 Rauschsymptome 27, 29.
 Reaktionsfähigkeit im Schlaf
 4, 12.
 Reflexe im Schlaf 13.
 — bei Vergiftungen 72, 79.
 Ropiteausche Mischung 31.

 Säuglinge 97.
 Säuglingsschlaf 7.
 Schlaf, Allgemeines 26.
 — Dauer 7.
 — körperliche Symptome 9.
 — und Leistung 8, 24, 25, 101,
 102.
 — und Psyche 7.
 Schlaflosigkeit, körperliche
 Ursachen 89.
 Schlafmittelschlaf 16.
 Schlaftiefe 7.
 Schlafstörung, primäre 1, 18.
 — Einteilung 29.
 Schlaftrunkenheit 8, 18, 27.
 Schmerzen 90, 103.
 Schweißdrüsen 13.
 Seekrankheit 35, 59, 105.
 Skopolamin 68, 103.
 Somnacetin 69, 98.
 Somnifen 19, 67, 81.
 Spasmophilie 98.
 Statistik 22, 34.
 Status epilepticus 32, 41, 49.
 Stoffwechsel 13, 26, 27, 41, 48.
 Stomatitis 49, 51, 54, 60, 65.
 Strychnin 15, 18, 40, 83.
 Sucht 25, 84, 102.
 Suggestibilität 88.

 Sulfonal 19, 51, 74, 77, 86, 99,
 103.

 Tabische Krisen 70, 90, 103.
 Tagesschlaf 8, 14.
 Teilungskoeffizient 20.
 Temperatur 13, 73, 77, 79.
 Tetanus 104.
 Tetronal 19, 56.
 Tierexperimente 20.
 Toxizitätskoeffizient 21.
 Trional 24, 25, 26, 53, 78,
 86.
 Trockenheit des Mundes 9, 92.
 Tuberkulose 99.

 Übermüdung 6.
 Ulcus duodeni 89.
 Ural 50.
 Urethan 15, 16, 19, 21, 41, 68,
 97.
 Urogenitalsystem 93.
 Ursachen, körperliche der
 Schlaflosigkeit 89.

 Vagotonus 14.
 Vasomotorenlähmung 72.
 Vergiftungen 34, 72.
 — Behandlung 83.
 — Differentialdiagnose 81.
 — Prognose 72.
 — Sektionsbefund 73.
 Veramon 70.
 Veratrin 14.
 Veronal 13, 15, 19, 23, 24, 25,
 33, 56, 68, 72, 74, 78, 86,
 98, 100.
 — -natrium 59.
 Viferral 50.
 Voluntal 20, 37, 99.
 Vulvovaginitis 65.

 Wasserlöslichkeit der Schlaf-
 mittel 20.

 Zerstörung der Schlafmittel
 33.
 Zuverlässigkeit der Schlaf-
 mittel 29, 55, 63, 95.