

(Aus der psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Königsberg i. Pr.
[Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. E. Meyer].)

Pharmakologische Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Diaethylbarbitursäure-Coffein.

Von

Helmut v. Kuhlberg, Assistent der Klinik, und **Wolf Rabinowitsch**.

I. Pharmakologische Untersuchungen *.

Mit 5 Textabbildungen.

Von *Wolf Rabinowitsch*.

(Eingegangen am 26. August 1929.)

Die toxische Beeinflussung des Atemzentrums des Menschen durch die Schlafmittel ist aus den am Krankenbett auftretenden Störungen der Respiration allgemein bekannt und weil sehr oft beobachtet, mehrmals betont⁷. Jedes Schlafmittel, kraft seiner Eigenschaft als Narkotikum die Nervenzelle lähmend zu beeinflussen, muß auch auf die Medulla oblongata nebst ihren Zentren toxisch einwirken. Und so war es das wichtigste Bestreben der Schafmitteltherapie, eine möglichst isolierte Narkose des Großhirns zu erzielen. Die bisherigen Versuche, das letztere durch eine chemische Verkoppelung des Schlafmittels mit einer atemerregenden Atomgruppe zu erreichen (*Schmiedeberg*¹⁰, *Mering-Zuntz*⁹), haben zum erwünschten Ziele nicht geführt, weil, wie es sich herausgestellt hat, sich der Einfluß der erregenden Komponente nicht ausschließlich auf die *medullären* Zentren beschränkt, sondern auch dem narkotischen Einfluß der Mittel auf das *Großhirn* entgegenwirkt, wodurch der therapeutisch erwünschte Schlafeffekt abgeschwächt wird (wie z. B. die Harnstoffderivate Adalin, Bromural u. a.). Um diese Schwierigkeit zu überwinden, kann ein anderer Weg beschritten werden: bei gleichzeitiger Anwendung von Beruhigungsmitteln, die vorzugsweise auf das *Großhirn* wirken und Erregungsmitteln, bei denen die Wirkung auf die *medullären* Zentren überwiegt, also durch Kombination antagonistisch wirkender Mittel, die nicht miteinander chemisch reagieren, könnte man prinzipiell den gleichen Effekt erzielen. Die Kombination verschiedener Pharmaka hat gegenüber chemischen Molekülverbindungen

* Die im folgenden beschriebenen pharmakologischen Versuche stellen eine verkürzte Wiedergabe der von der medizinischen Fakultät der Universität Königsberg preisgekrönten Arbeit über „Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum des Menschen“ dar.

den Vorteil, daß sie uns ermöglicht, in *beliebigem* Verhältnis die antagonistischen Mittel anzuwenden und ihre Einwirkung auf die medullären Zentren zu prüfen.

Von diesen Erwägungen ausgehend haben wir zwei Untersuchungsreihen am Atemzentrum des Menschen angestellt: einmal haben wir den Einfluß der Schlafmittel *allein* untersucht und darauf den Einfluß derselben

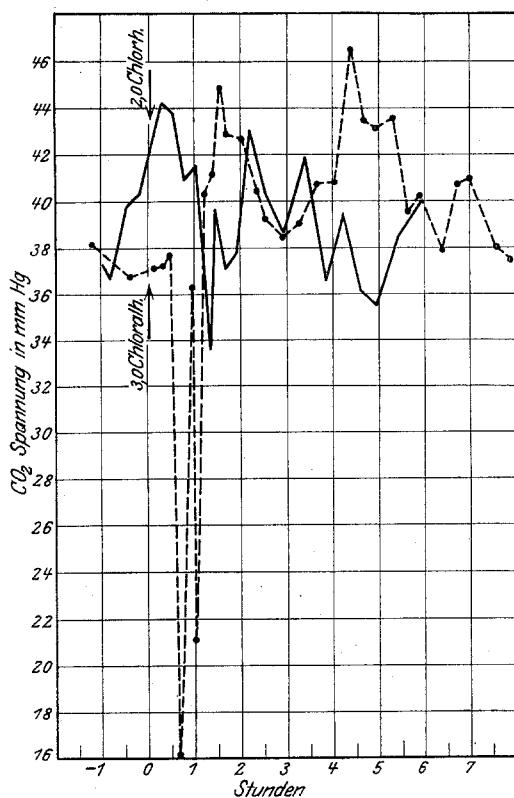


Abb. 1. ——— Versuch 9: mit 2,0 g, - - - Versuch 10: mit 3,0 g Chloralhydrat.

in Kombination mit Exzitantien und die Ergebnisse miteinander verglichen. Von Schlafmitteln wurden gewählt: *Chloralhydrat*, *Diäthylbarbitursäure* (Veronal) und *Phenyläthylbarbitursäure* (Luminal). Von den zentral erregenden Mitteln für die Atmung wurden *Coffein* und *Kardiazol* genommen. Um individuelle Verschiedenheiten mehrerer Versuchspersonen auszuschalten¹¹, wurden sämtliche Versuche an einer gesunden, an Narkotika nicht gewöhnten Versuchsperson angestellt. Der Erregbarkeitszustand des Atemzentrums, gemessen an der alveolären Kohlensäurespannung, wurde mit der *Haldaneschen* Methode bestimmt¹². Die Messungen erfolgten 7—8 Stunden hindurch nach Einnahme der Mittel.

Die Ergebnisse sind in den der Arbeit beigefügten Abbildungen graphisch wiedergegeben. Auf der Abszisse ist die Zeit vor und nach Einnahme des Mittels, auf der Ordinate die Kohlensäurespannung in mm Hg angegeben.

Die Vorversuche über die alveoläre Kohlensäurespannung unter normalen Bedingungen ergaben den Tagesmittelwert von 38,2 mm Hg. Der maximal beobachtete Wert war 41,8 mm Hg.

Mit Chloralhydrat wurden 3 Versuche angestellt. Die Ergebnisse zweier Versuche (Nr. 9) mit 2,0 g und (Nr. 10) mit 3,0 g sind auf Abb. 1 wiedergegeben.

Wie die beiden Kurven zeigen, wirkt das Chloralhydrat, der Erwartung gemäß, deutlich *lähmend* auf das Atemzentrum, was sich in einer Erhöhung der Kohlensäurewerte ausdrückt. Der im Versuch Nr. 9 höchste Wert ist 44,1 mm Hg, der im Versuch 10: 46,6 mm Hg. Die lähmende Wirkung von 2,0 g Chloralhydrat auf das Atemzentrum beginnt 3 Stunden 20 Minuten nach Einnahme des Mittels abzuklingen, während die Wirkung von 3,0 g — 5 Stunden 20 Minuten dauerte. Die kurz nach Einnahme des Chloralhydrats beobachteten und etwas über 1 Stunde andauernden tiefen Werte deuten auf eine abnorme Erregung — Exzitation — des Atemzentrums hin und wurden am Tierexperiment⁸ und am Säugling¹ beobachtet. Es muß dabei ganz besonders hervorgehoben werden, daß der „Exzitation“ des Atemzentrums *nicht* etwa ein psychischer Erregungszustand parallel ging, sondern daß die Allgemeinwirkung sich in einer Benommenheit und Schläfrigkeit äußerte. Diese fehlende Parallelität zwischen der Einwirkung des Schlafmittels auf das Großhirn einerseits und auf das Atemzentrum andererseits wurde bei der Einwirkung auch anderer Hypnotika ebenfalls beobachtet, und wurde in den von uns vorgenommenen Untersuchungen über die alveoläre Kohlensäurespannung bei natürlichem Schlaf und bei Wirkung von Schlafmitteln¹³ bestätigt, sie war auch entscheidend für unsere weiteren Versuche mit Schlafmitteln in Kombination mit atemerregenden Mitteln, bei denen unter Anwendung des *richtigen* Dosierungsverhältnisses beider Mittel, sowohl die Lähmung des Atemzentrums als auch seine Erregung sich aufheben ließ, *ohne daß dabei die Schläfrigkeit beeinträchtigt wurde*.

Die Beeinflussung des Atemzentrums durch die Barbitursäurederivate, die Diäthylbarbitursäure (Veronal) und Äthylphenylbarbitursäure (Luminal) ist aus den Abb. 2 und 3 zu ersehen. Diesen Mitteln sind große Schwankungen der Kohlensäurewerte innerhalb kurzer Zeitabstände gemeinsam. Während bei Chloralhydrat die Schwankungen nur am Beginn der Einwirkung des Schlafmittels vorhanden sind, halten sie bei den Barbitursäurederivaten bis zur erkennbaren Wirkung des Schlafmittels auf das Atemzentrum an. Dieser periodische Wechsel zwischen Lähmung und Erregung kann als Ausdruck der teils lähmenden, teils erregenden Eigenschaften der Barbitursäurederivate angesehen

werden und beruht offenbar auf der Harnstoffkomponente dieser Mittel. Dieses Ergebnis unserer Untersuchungen stimmt mit den Versuchen mehrerer anderer Autoren überein, die auch an anderen Funktionen des tierischen und menschlichen Organismus dieselbe — periodisch lähmende und erregende — Wirkungsweise der Barbitursäurederivate festgestellt haben²⁻⁶. Wie in den Versuchen mit Chloralhydrat wurde auch hier eine Parallelität zwischen der Einwirkung auf das Großhirn (psychisches Verhalten) und der auf das Atemzentrum *vollständig vermißt*.

Im Anschluß an diese Versuche

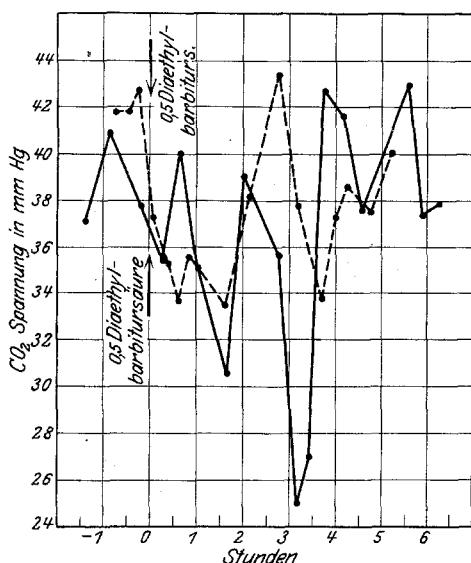


Abb. 2. — Versuch 11, - - - Versuch 12 mit je 0,5 g Diethylbarbitursäure.

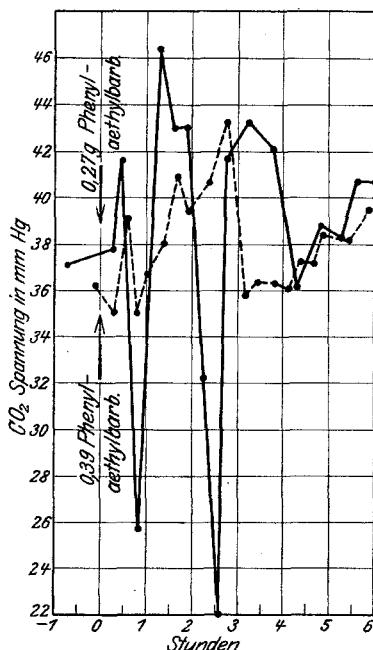


Abb. 3. — Versuch 13: 0,27 g Phenyläthylbarbitursäure, - - - Versuch 14: 0,39 g Phenyläthylbarbitursäure.

wurde die Beeinflussung des Atemzentrums durch die Schlafmittel in Kombination mit Coffein oder Kardiazol untersucht. Die Ergebnisse der Kombinationsversuche mit Coffein sind auf Abb. 4 und 5 wiedergegeben.

Diese Versuche zeigen aufs deutlichste den Vorteil des Kombinationsverfahrens. Im Versuch Nr. 15 (Abb. 4) ist eine Coffeinwirkung noch nicht zu erkennen. Auch hier sehen wir die für Chloralhydrat charakteristischen Phasen. Einem kurzen Erregungsstadium folgt eine langdauernde Lähmungsphase. Die Kohlensäurewerte bleiben bis zum Abklingen der Wirkung auf das Atemzentrum (4 Stunden lang) erhöht. Ganz anders reagierte jedoch das Atemzentrum im Versuch 16 (Abb. 4), bei Änderung des Verhältnisses von Chloralhydrat zu Coffein zugunsten

des letzteren. Wie aus der entsprechenden Kurve (gestrichelte Linie) zu ersehen ist, wurde die lähmende Wirkung des Chloralhydrats auf das Atemzentrum in diesem Versuche durch das Coffein *vollkommen aufgehoben*. Sowohl die starke Lähmung als die Erregung sind weggefallen. Der durchschnittliche Wert der Kohlensäurespannung beträgt während dieses Tages 34,6 mm Hg. Wesentlich ist dagegen, daß die Schläfrigkeit der Versuchsperson durch das Coffein *nicht beeinträchtigt wurde*. Am Abend desselben Tages wie auch am nächsten Tag fühlte sich die Versuchsperson viel *wohler*, als nach Chloralhydrat ohne Coffein. Wir sehen also, daß bei zweckmäßig gewählter Dosierung die lähmende

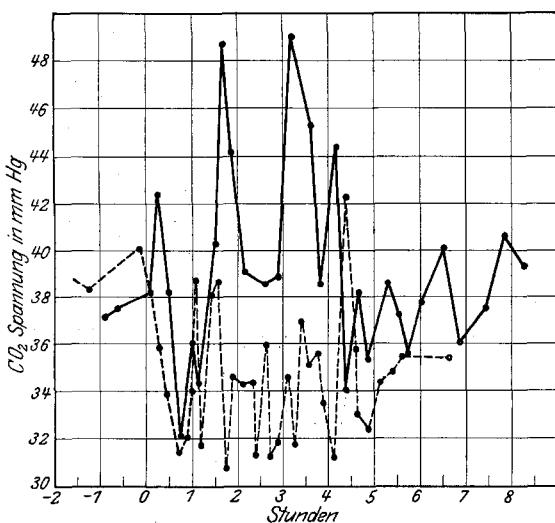


Abb. 4. — Versuch 15, — Versuch 16.

Wirkung des Chloralhydrats auf das Atemzentrum *vollkommen aufgehoben werden kann*, ohne daß die allgemein narkotische Wirkung des Schlafmittels beeinflußt wird.

Dasselbe Ergebnis wie im letzten Chloralhydratcoffeinversuch erhielten wir im Kombinationsversuch von Diäthylbarbitursäure mit Coffein (Versuch 17, Abb. 5). Vergleichen wir diesen Kombinationsversuch mit den vorhergehenden Versuchen mit Veronal allein (Abb. 2), so finden wir, daß die atemlähmende Komponente der Veronalwirkung durch das Coffein *vollkommen aufgehoben ist*. Der höchste in diesem Versuch beobachtete Wert der Kohlensäurespannung ist 41,9 mm Hg, also in den Grenzen des Normalen. Andererseits beobachten wir auch *keine Addition der Erregungspotenzen beider Mittel*. Der Erfolg zeigt sich in einem Ausgleich des Kurvenverlaufes. Der Kohlensäuremittelwert während dieses Tages ist 36,2 mm Hg. Im Gegensatz zu der Atem-

wirkung wurde auch hier, wie in den Chloralhydrat-Coffeinversuchen, die Schläfrigkeit durch das Coffein *nicht beeinträchtigt*.

Derselbe normale Verlauf der alveolären Kohlensäurespannung war auch im Kombinationsversuch 18 (Abb. 5) von Äthylphenylbarbitursäure mit Coffein. Auch hier näherte sich der Kurvenverlauf der alveolären Kohlensäurespannung dem normalen Zustand, indem sowohl die Lähmung, als auch die Erregung durch das Coffein aufgehoben

wurden. Eine Beeinträchtigung der Schläfrigkeit wurde in diesem Kombinationsversuch ebenfalls *nicht festgestellt*. Sie war ebenso stark wie in den Versuchen mit Luminal allein. Während nach Einnahme des Luminals allein, am Abend desselben Tages Erbrechen und Kopfschmerzen auftraten, und die Versuchsperson noch am nächsten Tag sich unwohl fühlte, war die Einnahme der Kombination von Äthylphenylbarbitursäure - (Luminal-)Coffein, in den von uns angewandten Dosierungen, von diesen Neben- und Nachwirkungen frei.

Dagegen blieben in den Kombinationsversuchen mit *Kardiazol* sowohl das *psychische* Verhalten als *auch die Atemwirkung*, trotz der hohen angewandten Kardiazoldosen (bis 0,8 g), unbeeinflußt.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen:

Unsere Versuche über die Beeinflussung des Atemzentrums des Menschen durch die gebräuchlichsten Schlafmittel und ihre Kombinationen mit Exzitantien ergaben, daß die Schlafmittel Chloralhydrat, Diäthylbarbitursäure (Veronal), Äthylphenylbarbitursäure (Luminal) *auch in therapeutischen Dosen* auf das Atemzentrum des Menschen *toxisch* einwirken, und daß diese schädigende Wirkung der Schlafmittel in Kombination mit Coffein bei geeignetem Dosierungsverhältnis beider Kombinationsmittel *beseitigt werden kann, ohne den allgemein narkotischen Effekt zu beeinträchtigen*.

Literaturverzeichnis.

¹ Eckstein und Rominger: Arch. Kinderheilk. **70** (1922). — ² Fischer und Mering: Ther. Gegenw. **1903**. — ³ Gröber: Biochem. Z. **31**, 1. — ⁴ Impens: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 945. — ⁵ Jacobj und Römer: Arch. f. exper. Path. **66**, 241 ff. — ⁶ Kleist:

Ther. Gegenw. 1904. — ⁷ Kochmann: Schlafmittel, in *Heftters Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Bd. 1, S. 389 ff., S. 404 ff. daselbst weitere Literatur.

⁸ Krishaber und Dieulafoy: Zit. nach Kochmann, l. c. — ⁹ Mering-Zuntz: Ther. Mh. 1889, 565. — ¹⁰ Schmiedeberg: Arch. f. exper. Path. 29, 226. — ¹¹ Straub, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 117, 337. — ¹² Vgl. Straub: Erg. inn. Med. 25. —

¹³ Rabinowitsch, Z. exper. Med. 66, H. 1/2.

II. Klinische Versuche.

Von

Helmut v. Kuhlberg, Assistent der Klinik, und Wolf Rabinowitsch.

Die Therapie mit Kombinationsmitteln findet besonders in den letzten Jahrzehnten immer mehr mit Erfolg ihre Anwendung. So hat schon E. Meyer in seiner Abhandlung über „Die Behandlung der Schlaflosigkeit“⁷ darauf hingewiesen, daß die Kombinationsmittel auch bei der Behandlung der Agrypnie ihren Platz finden sollen. Es haben pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum des Menschen⁹, die in der Klinik so oft gemachte Erfahrung bestätigt, daß die gebräuchlichsten Schlafmittel wie Chloralhydrat, Diäethylbarbitursäure, Äthylphenylbarbitursäure (Veronal, Luminal) auf das Atemzentrum der Medulla toxisch einwirken, andererseits wiederum ergeben, daß diese schädigende Wirkung des Hypnotikums in Kombination mit Coffein — bei richtig gewähltem Dosierungsverhältnis beider Kombinationsmittel — aufgehoben wird. Wir haben nun an einer Reihe von Patienten Versuche angestellt, um die klinische Wirkung der Kombination Diäethylbarbitursäure-Coffein am Krankenbett allseitig zu verfolgen und zu prüfen.

Aus der Pharmakologie des Coffeins ist uns bekannt, daß das Coffein die Eigenschaft besitzt, die lebenswichtigen medullären Zentren erregend zu beeinflussen und daß es aus diesem Grunde die nach Einnahme von Schlafmitteln oft auftretenden Komplikationen seitens der Atmungs- und Kreislauforgane zu bekämpfen vermag^{2, 13}. Ferner bewirkt das Coffein, wie experimentell sichergestellt ist¹³, eine stärkere Durchblutung des Gehirns und der Medulla, worauf man seinen heilsamen Einfluß bei Kopfschmerzen, dieser unangenehmen Nebenwirkung fast sämtlicher Schlafmittel, zurückführt¹³. Gerade auf die letztere Eigenschaft des Coffeins, die Gehirngefäße zu erweitern und dadurch eine stärkere Durchblutung des Gehirns zu bewirken, beruht die gemachte Beobachtung, daß das Coffein in Kombination mit Schlafmitteln schlaffördernd wirkt¹⁴. Offenbar schafft die stärkere Durchblutung des Gehirns einen günstigeren Resorptionsboden für das Hypnotikum. Diese Erscheinung der stärkeren Durchblutung des Gehirns durch Coffein ist bedeutungsvoll, wenn man die Meinungen von Czerny⁴ und Brodmann³ betrachtet,

die in der besseren Durchblutung des Gehirns an sich bereits eine schlaffördernde Wirkung sehen. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch *Maier*⁶ mit seinen Coffeinuntersuchungen gelangt. Von besonderer therapeutischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das Coffein, per os gegeben, ebenso schnell und gut wirkt wie nach Injektionen^{10, 11}, und daß es die unter dem lähmenden Einfluß des Schlafmittels gestörte Urinausscheidung behebt^{5, 12}. Diese therapeutisch günstige antagonistische Wirkung des Coffeins gegenüber dem lähmenden Einfluß des Hypnotikums an der Niere kommt gleich der günstigen Wirkung des Coffeins an den durch das Hypnotikum beeinflußten Zentren der Medulla⁹. Allerdings ist, wie die Untersuchungen von *Pilcher*⁸, *Aubert*¹ u. a.⁹ gezeigt haben, das Dosierungsverhältnis beider Kombinationsmittel von ausschlaggebender Bedeutung.

In unseren klinischen Versuchen kam zur Anwendung die Kombination Diäthylbarbitursäure-Coffein im selben Dosierungsverhältnis, wie sie in den pharmakologischen Untersuchungen über ihre Wirkung auf das Atemzentrum verwendet wurden⁹. *

Beide Mittel wurden gleichzeitig, gelöst, per os, stets um dieselbe Zeit eingegeben, möglichst ohne dem Patienten den Zweck der Eingabe mitzuteilen, und auf diese Weise eine etwaige suggestive Einwirkung auszuschließen und die alleinige einschläfernde Wirkung der Kombination zu verfolgen. Die Versuche wurden zum größten Teil im Pavillon (auf der unruhigen Abteilung), daneben auch auf der ruhigen Station und auf der neurologischen Abteilung, an Patienten mit Schlaflosigkeit verschiedener Genese ausgeführt. Indikationsgebiet waren Erregungszustände leichteren und mittelschweren Grades, Fälle von Agrypnie sowohl auf rein nervöser Basis, als auch Psychosen aus der Gruppe der Dementia praecox und des manisch-depressiven Irreseins, der senilen und präsenilen Depressionszustände und der progressiven Paralyse. Von besonderer Bedeutung waren für uns die Fälle an Patienten im vorgeschrittenen Alter, bei denen die Coffeinkomponente, dank ihrer Wirkung auf den Kreislauf, von therapeutisch günstigem Einfluß sein dürfte. Es wurden bisher über 170 Versuche ausgeführt an Patienten im Alter von 19—77 Jahren.

An einem Teil der Patienten wurde unser Mittel, entsprechend der in unserer Klinik üblichen Behandlung der Schlaflosigkeit, in der Reihe der anderen Mittel abwechselnd verabreicht. Auf diese Weise hatten wir die Möglichkeit die Schlafwirkung unserer Kombination mit der Wirkung anderer Schlafmittel zu vergleichen. Daneben haben wir mehreren Patienten fast ausschließlich unser Mittel verabreicht, um auf diese Weise auch die Gewöhnungs- und Kumulationsfrage zu klären. Das Verhalten der Patienten und die Wirkungsweise unserer Kombination während der ganzen Nacht wurden von der Nachtwache besonders

* Diese Kombination wird von der Aktiengesellschaft für medizinische Produkte unter dem Namen „Dormenyl“ in Verkehr gebracht.

verfolgt und in Spezialberichten eingetragen. Die Atmung, der Puls und das Befinden am nächsten Tag wurden ärztlicherseits überprüft. Besonders wurden noch beachtet: das Einschlafen, der Schlaf, die Schlafdauer, die Schlaftiefe, das Verhalten vor dem Einschlafen, die Atmung, der Puls, die Diurese, die eventuellen Neben- und Nachwirkungen, das Verhalten des Patienten am nächsten Tag sowie sein Allgemeinbefinden.

Was das *Einschlafen* betrifft, so konnten auch wir in Übereinstimmung mit den am gesunden Menschen gemachten Beobachtungen⁹ feststellen, daß die einschläfernde Wirkung der Kombination Diäthylbarbitursäure-Coffein schon im Laufe der ersten Stunde auftritt. Bei mehreren Patienten trat die Schlafwirkung der Kombination — wie Vergleichsversuche ergaben — schneller als bei Anwendung anderer Schlafmittel ein. Bei stark erregten Patienten, bei denen die hypnotische Wirkung länger als eine Stunde auf sich warten ließ, trat eine deutliche sedative Einwirkung zum Vorschein. Eine Benommenheit, wie sie etwa nach Chloralhydrat auftritt, oder ein Exzitationsstadium war in *keinem* unserer Fälle zu beobachten.

Der *Schlaf* war ruhig. Baldiges Aufwachen, wie es oft bei stark erregten Kranken, infolge des Aufdringens beängstigender Gedanken der Fall ist, oder schreckhaftes Aufwachen mit länger anhaltender ängstlicher Erregung haben wir in keinem unserer Fälle gesehen. In einigen Fällen, in denen die Patienten nach etwa 5 stündigem Schlaf aufwachten, oft auch gestört durch Unruhe anderer Patienten im Pavillon, schliefen sie jedoch bald wieder ein. Die meisten Patienten aber schliefen *ohne Unterbrechung*, trotz der Unruhe, was wiederum für die ausreichende *Schlaftiefe* und erwünschte *Intensitätswirkung* dieses Mittels spricht.

Besonders günstig stellt sich das Ergebnis der *Schlafdauer* dar. Fast bei einem Viertel sämtlicher Versuche war die Schlafdauer 8 und mehr Stunden. Bei etwa 80% war sie 5—8 Stunden. Fehlend war sie nur 5 mal. Letztere waren bei 2 stark erregten Patienten, bei denen auch bis dahin stärkere Hypnotika in großen Dosen angewandt werden mußten wie z. B. 8,0 g bis 10,0 g Paraldehyd bei einem Kranken mit einem alkoholischen Korsakow.

Im folgenden seien Auszüge aus den Protokollberichten einiger Patienten, die wir eine längere Zeit beobachtet hatten, angeführt:

Fall 1. O. T. Dementia praecox. War schon vor drei Jahren wegen starker Erregung längere Zeit in klinischer Behandlung. Jetzige Aufnahme 7. 5. 29. Starker Erregungszustand, gereizt, zerfahren, aggressiv, starkes Grimassieren. Behandlung in der ersten Zeit mit etwa 1,0 g Veronal resp. 1,0 g Medinal. Zeitweise auch Hyoszin und Morphin. Zur Zeit des Beginns unserer Versuche abklingender Erregungszustand.

Am 7. 6. 20 Uhr bekommt Patient Diäthylbarbitursäure + Coffein. Schläft ein kurz vor 21 Uhr, schläft ununterbrochen bis 4½ Uhr.

Am 8. 6. bekommt Patient wiederum Diäthylbarbitursäure + Coffein. Schläft von 23 Uhr ab ruhig, ununterbrochen bis 5 Uhr.

Am 9. 6. bekommt Patient 0,5 Adalin. Schläft ein um 24 Uhr. Schläft bis 5 Uhr.

Am 10. 6. bekommt Patient nichts. Schläft ein um 2 Uhr, schläft bis 5 Uhr. Bis zum Einschlafen sehr unruhig und erregt.

Derselbe bekommt am 16. 6. Diäthylbarbitursäure-Coffein. Schläft von 22 Uhr ab ununterbrochen bis 6 Uhr.

Am 17. 6. bekommt Patient 0,5 Veronal, schläft von 22 Uhr bis $3\frac{1}{2}$ Uhr, bleibt von $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ Uhr wach und schläft danach noch 1 Stunde von $4\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Uhr.

Am 18. 6. bekommt Patient 0,5 g Adalin. Schläft von 23—2 Uhr. Wacht auf um 2 Uhr und bleibt bis $4\frac{1}{2}$ Uhr wach. Liegt ruhig im Bett und schläft erst um $4\frac{1}{2}$ Uhr wieder ein bis 6 Uhr.

Am 19. 6. bekommt Patient Diäthylbarbitursäure-Coffein, schläft ruhig ununterbrochen von 23—6 Uhr.

Fall 4. O. K. Aufnahme 17. 6. 29. 52 Jahre alt. Präsenile Depression. Zu Hause Suizidversuch. Allgemeine Arteriosklerose. Riva-Rocci 170/100. Hier zuerst sehr ängstlich, glaubt verbrannt zu werden, starke Agrypnie, bisher mit 5,0—6,0 g Paraldehyd oder 1,0 g Veronal resp. Medinal behandelt. Nebenbei Bromopium. Luminal wurde absichtlich wegen bestehender hochgradiger Arteriosklerose vermieden. — Seit 20. 6. bekommt Patient, nachdem etwas Beruhigung eingetreten ist, fast ausschließlich Diäthylbarbitursäure-Coffein. Die Schlafdauer war stets 7—8 Stunden. So auch in der letzten — fünften — Woche der Behandlung.

Am 8. 7. bekommt Patient Diäthylbarbitursäure-Coffein. Schläft ununterbrochen von 20—5 Uhr.

Am 19. 7. bekommt Patient Diäthylbarbitursäure-Coffein. Schläft ein kurz vor 21 Uhr, schläft ununterbrochen bis 5 Uhr,

Am 20. 7. bekommt Patient Diäthylbarbitursäure-Coffein. Schläft von 21 bis $5\frac{1}{2}$ Uhr ruhig ununterbrochen.

Am 21. 7. bekommt Patient wiederum Diäthylbarbitursäure-Coffein, schläft ein um $20\frac{1}{2}$, schläft ununterbrochen bis 5 Uhr.

Am 22. 7. bekommt Patient Diäthylbarbitursäure-Coffein, schläft von 21—5 Uhr.

Am 23. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 22— $5\frac{1}{2}$ Uhr.

Fall 6. A. V. 34 Jahre alt. Aufgenommen am 2. 7. 29. Progressive Paralyse. Potus. Psychisch: dement, euphorisch. Dieser Patient wurde von vornherein wegen Schlaflosigkeit, die auch zu Hause längere Zeit bestanden haben soll, mit Diäthylbarbitursäure-Coffein behandelt. Die Schlafdauer ist fast stets von 7—8 Stunden. So auch in der letzten — dritten — Woche, nachdem er in den vorhergehenden Wochen ausschließlich Diäthylbarbitursäure-Coffein bekommen hat.

Am 19. 7. bekommt er Diäthylbarbitursäure-Coffein. Schlafdauer von 23 bis $4\frac{1}{2}$ Uhr.

Am 20. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von $22\frac{1}{2}$ —3 Uhr und von $3\frac{1}{2}$ —5 Uhr.

Am 21. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 23—5 Uhr.

Am 22. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 22—6 Uhr.

Am 23. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von $22\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Uhr.

Fall 10. E. S. Aufnahme 2. 7. 29. Hier bereits 1925 und 1926 in Behandlung gestanden wegen schizophrener Psychose. Jetzt erneuter Schub mit motorischer Unruhe. Läppisch im Wesen, allgemeine Gespanntheit. Gesichts- und Gehörs-halluzinationen. Leidet seit langer Zeit an Schlaflosigkeit. Hier zuerst ausreichender Schlaf, dann, bei fortschreitendem Zunehmen der Unruhe, bekam Patient 0,5 g Veronal oder 0,3 g Luminal oder 4,0—5,0 g Paraldehyd zur Nacht. Seit 9. 7. erste Diäthylbarbitursäure-Coffeingabe. Der Erfolg war wie bisher so auch in den letzten Tagen stets sehr gut, von 7—8 Stunden Schlafdauer.

Am 20. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 23— $5\frac{3}{4}$ Uhr.

Am 21. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 23—5 Uhr.

Am 22. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 22— $5\frac{1}{2}$ Uhr.

Am 23. 7. bekommt er dasselbe. Schläft von 23—6 Uhr.

Fall 18. A. R. Aufnahme 17. 6. 29. 42 Jahre alt. Wegen organischem Gehirnleiden mit halbseitigen Lähmungserscheinungen, Gehirnerweichungsherd (?), hier in Behandlung. Wa.-R. im Blut und Liquor negativ. Psychisch: Leicht benommen, allgemeine Unruhe mit nächtlichem Wandern. Nach vorheriger Behandlung mit anderen Schlafmitteln (0,5 Veronal bzw. Medinal), nach welchen Patient im allgemeinen wenig geschlafen hat, erhält er seit 6. 7. Diäthylbarbitursäure-Coffein mit ziemlich denselben Schlafdauererfolgen, und zwar wie folgt:

Am 18. 7. bekommt er Diäthylbarbitursäure-Coffein, schläft ein kurz vor 21 Uhr, schläft fest bis 5 $\frac{1}{2}$ Uhr.

Am 19. 7. bekommt er dasselbe. Schläft ununterbrochen von 21—5 Uhr.

Am 20. 7. bekommt er dasselbe. Schläft ruhig von 23—5 $\frac{1}{2}$ Uhr.

Am 21. 7. bekommt er dasselbe. Schläft ruhig von 21—5 $\frac{1}{2}$ Uhr.

Die therapeutische Wirkung des Mittels ist an der Hand unserer Versuche aufs deutlichste zu ersehen. Die Atmung und der Puls zeigten keine Besonderheiten. In keinem unserer Fälle hatten wir irgendwelche Komplikationen der Atmungs- und Kreislauforgane — auch nicht der geringsten Art — zu beobachten. Wie erwähnt, hatten wir das Mittel in solchen Fällen, bei denen man mit Veronal, Luminal u. dgl. wegen auftretender Komplikationen, wie die der Atmung und des Kreislaufs, bei Arteriosklerose, bei Vitium cordis, bei älteren Leuten, recht vorsichtig sein muß, mit Erfolg angewandt. Auch die Diurese, die nach mehreren Beobachtungen^{5, 13} unter der Wirkung von Hypnotika gestört sein soll, war in unseren Fällen unter der diuretischen Einwirkung des Coffeins vollständig normal. Ein etwaiger Harndrang bestand ebenfalls nicht.

Die Kombination wurde von den Patienten stets gut vertragen. Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Schwindel, Kopfschmerzen, Rauschzustände, Arzneiexantheme, Sprachstörungen u. dgl. Nebenwirkungen traten in *keinem* der Fälle auf. Auch am nächsten Tag war das Wohlbefinden der Patienten gut: keine Katzenjammersymptome, keine Müdigkeit, keine Schläfrigkeit und keine Störung des Appetits.

Nach allem Gesagten möchten wir den Schluß ziehen, daß die Coffeinkomponente in Kombination mit Diäthylbarbitursäure, im Dosierungsverhältnis wie die beiden Mittel bei den vorangehenden pharmakologischen Untersuchungen und von uns selbst angewandt wurden, eine Verstärkung der therapeutischen Wirkung des Schlafmittels und Abschwächung seiner Nebenwirkungen verursacht. Dank der Eigenschaft des Coffeins, die narkotisch-lähmende Wirkung der Diäthylbarbitursäure am Atemzentrum der Medulla zu beheben, ohne dabei die Wirkung auf das Großhirn zu beeinträchtigen, vermag das Coffein vor Komplikationen seitens der Atmungs- und Kreislauforgane zu schützen, was als Vorbereitung für jedes gute Schlafmittel verlangt werden muß. Das Mittel bewirkt eine ausreichend lange Schlafdauer und Schlaftiefe und ist frei von jeglicher Neben- und Nachwirkung.

Literaturverzeichnis.

¹ *Aubert*: Zit. nach *Bock*: Die Purinderivate. In *Heffters* Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. 2, I, S. 538. — ² Vgl. *Bock*: Die Purinderivate. In *Heffters* Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. 2, I, S. 527 ff. und S. 551 ff. Ferner: *Wagner*: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Coffeins usw. Inaug. Dissert. Berlin 1885. — *Santenson, G.*: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **12**, 259 (1901). — *Meier, F.*: Arch. f. Physiol. Physiologische Arbeiten 1912, S. 223 ff. — *Solmann, F.* und *Pilcher*: J. of Pharmacol. **3**, 40 (1911). Dieselbe Zeitschrift 7. I. 1915, **4**, 363 (1913). — *Binz*: Arch. f. exper. Path. **9**, 31 (1878) u. a. m. — ³ *Brodmann*: J. Psychol. u. Neur. **1**, 10 (1902). — ⁴ *Czerny*: Jb. Kinderheilk. **61**, 337 (1896). — ⁵ *Jacobj*: Arch. f. exper. Path. **66**, 296. — ⁶ *Maier*: Schweiz. Arch. Neur. **9**, 244 (1921); **10**, 80 (1922). — ⁷ *Meyer, E.*: Die Behandlung der Schlaflosigkeit. Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1721. — ⁸ *Pilcher*: J. of Pharmacol. **4**, 267 (1912). Zit. nach *Bock*, I. c. S. 527, daselbst weitere Literatur. — ⁹ *Rabinowitsch*: Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum des Menschen. Inaug.-Diss. Königsberg 1928. Vgl. den pharmakologischen Teil unserer Arbeit. — ¹⁰ *Zalant* und *Rieger*: The elimination of Koff. U. S. Dep. of Agric. Bureau of chem. Bull. **157** (1912). — ¹¹ *Schneider*: Über das Schicksal des Coffeins und Theobromins im Tierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. — ¹² *Schröder*: Arch. f. exper. Path. **22**, 39 (1886) und **24**, 513 (1886). — ¹³ *Wiechowski*: Arch. f. exper. Path. **48**, 376 (1902). — ¹⁴ Wien. med. Wschr. **75**, 2275 (1925).