

der erlangten Kenntnis der Wirkungsweise dieses Mittels sehr nahe. Man erreicht damit jedoch keine völlige Anästhesie, sondern nur einen *Zustand halber Betäubung*, mit mehr oder weniger ausgebildeter *Analgesie*. Nach *Voraufgang einer Injektion von Scopolamin-Morphin* hingegen tritt *volle, andauernde Narkose* ein, ohne bemerkbare Schädigung von Atmung und Kreislauf, mit sehr rascher und restloser Erholung.

Die Ursache der unvollkommenen Narkose bei Anwendung des Stickoxydul-Sauerstoffgemisches ist in der ungenügenden Sättigung des Blutes mit Stickoxydul zu suchen, indem dieses Gas jetzt nicht mehr unter dem vollen Druck einer Atmosphäre wirkt, sondern nur mit  $\frac{4}{5}$ . Die Absorptionsfähigkeit einer Flüssigkeit für Gase wächst aber bekanntlich proportional mit dem Druck. Erst wenn obiges Gemisch in einer pneumatischen Kammer so weit komprimiert zur Einatmung kommt, daß der auf das Stickoxydul entfallende Druckanteil eine Atmosphäre erreicht, tritt wieder — wie bei der Einatmung unkomprimierten, reinen Gases — volle Narkose ein. Für die Verwendung in der Praxis ist dieses Verfahren der Narkose natürlich zu umständlich.

### b) Hypnotica.

\*† **Chloralum hydratum, Chloralhydrat.** Farblose, in Wasser und Weingeist lösliche Kristalle von stechendem Geruch und kratzendem Geschmack, bei  $53^{\circ}$  schmelzend.

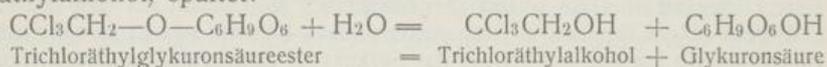
Die **Darstellung** erfolgt nach Liebig (1831) durch Einleiten von Chlor in absoluten Alkohol. Hierbei bildet sich Trichloraldehyd,  $\text{CCl}_3\text{CHO}$ , eine flüchtige Flüssigkeit, welche sich mit Wasser zu Chloralhydrat,  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$  verbindet.

**Wirkung.** Örtlich erzeugt Chloralhydrat *Entzündung und Nekrose*, weshalb es nur in gehörig verdünnter Lösung aufgenommen werden darf. Daraus entsprang auch der Vorschlag, es als hautreizendes und blasenziehendes Mittel in Form von Chloral-Tragantpflastern als Ersatz der Kanthariden zu verwenden.

**Resorptiv** wirkt es dem *Chloroform analog*, wegen der Nichtflüchtigkeit jedoch viel anhaltender. 1,5—3,0 setzen die Erregbarkeit des Gehirnes ohne Exzitationsstadium sofort so weit herab, daß die äußeren Reize unterschwellig werden und Schlaf erfolgt. Größere Gaben lähmen es vollständig, erzeugen deshalb unaufweckbaren Schlaf und führen durch Ausbreitung der Lähmung auf das Rückenmark auch zu Reflexlosigkeit. Im verlängerten Mark stellt das Gefäßnervenzentrum zuerst seine Funktion ein, dann folgt das Atmungszentrum, auch das Herz wird stark geschwächt, unter normalen Verhältnissen jedoch erst nach dem Atmungsstillstande völlig gelähmt. Vergiftungen mit tödlichem Ausgange sind schon nach Gaben von 4,0 beobachtet worden.

Bei längerem Gebrauche hat man *chronische Vergiftung* in Gestalt von Verdauungsstörungen, Hautexanthenen, Lid-  
schwellung und Conjunctivitis beobachtet; auf starken Mißbrauch  
folgt körperlicher und geistiger Verfall ähnlich wie nach Alkohol.  
Der Eiweißzerfall wird erheblich gesteigert.

Die *Ausscheidung* des Chloralhydrats durch den Harn erfolgt  
zum Teil als gepaarte Glykuronsäure, die sich unter Wasserauf-  
nahme leicht in ihre Komponenten, Glykuronsäure und Chlor-  
äthylalkohol, spaltet:



Trichloräthylglykuronsäureester = Trichloräthylalkohol + Glykuronsäure

Der Harn gewinnt infolge dieser Mitreißung des Zuckerabköm-  
mlings (Glykuronsäure) reduzierende Eigenschaften.

Eine Zerlegung des Chlorals zu Chloroform durch das Blut-  
alkali (vgl. Darstellung des Chloroforms), worauf anfänglich die  
Chloralwirkung zurückgeführt wurde, kann im Organismus nicht  
nachgewiesen werden.

**Anwendung.** Die Einführung des Chloralhydrats in die  
Therapie (durch Liebreich 1869) als *Schlafmittel* suchte ein  
dringendes Bedürfnis zu beseitigen. Bisher kannte man nur das  
Morphin (Opium), dessen unangenehme Neben- und Nachwir-  
kungen — Übelkeiten, Kopfschmerzen, Verstopfung und leichte  
Gewöhnung — oft störend empfunden werden. An seine Stelle  
trat nun bei *jenen Zuständen von Schlaflosigkeit*, welche auf  
*psychischer Aufregung (Nervosität)*, nicht auf Schmerzen, Dys-  
pnoe oder Hustenreiz beruhen, das Chloral. Dasselbe erzeugt in  
Gaben von 1,5—2,5 (Kindern je nach dem Alter 0,1—1,0) sicher  
und prompt einen andauernden Schlaf meist ohne wesentliche  
Neben- und Nachwirkungen.

Auch auf *stärkere Grade psychischer Aufregung* (Geistes-  
krankheiten, Delirium tremens) vermag Chloralhydrat beruhigend  
einzuwirken, doch sind meist größere Dosen, 3,0—5,0 nötig, welche  
mit Vorsicht zu verabfolgen sind.

Gegen *Krämpfe* (Tetanus, Lyssa, Strychninvergiftung) ist es  
in hohen Dosen in gleicher Weise wirksam wie Chloroform.

Die **Verordnung** erfolgt in Pulvern, die vor dem Nehmen  
in Wasser oder Wein zu lösen sind, oder in 5prozentiger Lö-  
sung. Subkutane Injektion ist wegen der starken örtlichen Wir-  
kung nur im Notfalle zulässig, an ihre Stelle tritt das Klysma.

**Kontraindikationen** des Chloralhydrats ergeben sich aus  
seiner starken Wirkung auf Kreislauf, Atmung und Eiweißumsatz.

Unter normalen Umständen merkt man allerdings von dieser Giftigkeit bei kleinen Gaben nur wenig, bei *Herz- und Lungenkranken, hochgradig Fiebernden und Anämischen*, kurz in allen Zuständen schwerer Erkrankung der Atmungs- und Kreislauforgane oder ungenügender Ernährung ist Chloralhydrat nur mit Vorsicht zu gebrauchen und namentlich die wiederholte Anwendung besser ganz zu unterlassen. Bei entzündlichen Prozessen im Verdauungskanal, insbesondere im Magen ist es ebenfalls kontraindiziert. Beachtenswert ist auch, daß im Chloralschlaf leicht Erkältungen eintreten können, indem die gelähmten Hautgefäße den Wärmeverlust in Folge Entblößung beim Abdecken nicht mehr durch ihre Zusammenziehung zu verhüten vermögen.

Diese Giftigkeit und auch der schlechte Geschmack des Chloralhydrats haben den Wunsch nach dem Besitze eines zuverlässigen, aber weniger giftigen Hypnoticums rege erhalten und zur Empfehlung zahlreicher *Ersatzmittel des Chloralhydrats* geführt, von denen hier nur die wichtigsten erwähnt werden können:

\***Paraldehyd**, eine farblose, in 10 Wasser lösliche Flüssigkeit von ätherischem Geruch und brennend kühlendem Geschmack.

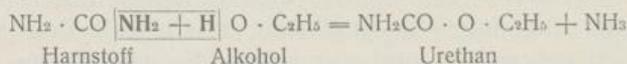
Die Vermutung, daß die große Giftigkeit des Chlorals auf seinem Chlorgehalte beruhe, führte zu Versuchen mit dem gewöhnlichen Aldehyd  $\text{CH}_3\text{CHO}$ . Derselbe erwies sich jedoch wegen seiner großen Flüchtigkeit und des starken Exzitationsstadiums als ungeeignet. Besser bewährte sich (1883) sein durch ringförmigen Zusammentritt dreier Moleküle gebildetes Kondensationsprodukt, der Paraldehyd  $3(\text{CH}_2\text{COH})$ . Dieser erzeugt in ungefähr *doppelt so großen Gaben als Chloral*, 3,0—6,0 unter Voraufgang eines Erregungsstadiums, einen andauernden Schlaf ohne wesentliche Veränderung von Atmung und Kreislauf. Die Wirkung ist indes nicht so sicher und stark wie bei Chloralhydrat, manchmal tritt nur das Aufregungsstadium ein. Dieser Umstand, sowie der unangenehme, am besten noch durch Rotwein oder Tee deckbare Geschmack, die nicht seltene Irritation des Magens und der anhaltende Geruch der Ausatemungsluft lassen die Anwendung dieses Mittels nur bei andauernder Schlaflosigkeit, wenn die anderen Hypnotica zu versagen anfangen, rätlich erscheinen. Verordnung nur in verdünnter, 3prozentiger wässriger Lösung.

\***Amylenum hydratum, Amylenhydrat**,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C} \cdot \text{OH}$ , farblose, flüchtige, in 8 Wasser lösliche Flüssigkeit von ätherisch gewürzhaftem Geruche und brennendem Geschmacke. Der gewöhnliche Alkohol  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  ist wegen der bekannten, der Hypnose vorausgehenden Erscheinungen und der Nachwehen nur in der Form von Bier manchmal als Schlafmittel verwendbar. Man suchte daher unter seinen zahlreichen Homologen das Amylenhydrat als das brauchbarste heraus.

Es bewirkt in Gaben von 2,0—4,0 ruhigen Schlaf ohne wesentliche Störung von Kreislauf und Atmung oder andere Nebenwirkungen. An Stärke der Wirkung steht es zwischen Chloral und Paraldehyd. Psychomotorische Erregung, die das Einschlafen verhindert und der leichte Eintritt von Gewöhnung ähnlich wie beim Alkohol sind seine Nachteile. Die Verordnung geschieht in Leim-

*kapseln oder in Bier*, 1 Teelöffel auf ein kleines Glas nach gutem Umrühren. Auch per rectum ist es gut applizierbar.

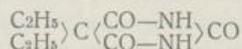
**Urethan**, weiße, in Wasser leicht lösliche Kristalle, erhalten durch Einwirkung von Alkohol auf Harnstoff.



Das Urethan erzeugt, vermöge seiner Eigenschaft als Methanderivat, Schlaf und hat *infolge Anwesenheit der NH<sub>2</sub>-Gruppe, welche anregend auf Gefäß- und Atmungszentrum wirkt, keinen nachteiligen Einfluß auf Blutdruck und Atmung* (Schmiedeberg). Dieses Mittel wäre demnach das gesuchte ideale Hypnoticum. Leider ist seine Wirkung beim Menschen — in Gaben von 2,0—4,0 — nicht intensiv genug. Auch das später dargestellte Pentylurethan (Hedonal) hat sich nicht als ausreichend erwiesen.

\*Chloralum formamidatum, Chloralformamid. Weiße, in kaltem Wasser langsam lösliche Kristalle. Die Hoffnung, durch Addition des Formamids, HCONH<sub>2</sub> die Giftigkeit des Chlorals ohne Beeinträchtigung seiner hypnotischen Wirkung zu mindern, hat sich nur teilweise erfüllt. Die schlafherzeugende Dosis liegt höher, durchschnittlich 3,0 und der widerliche Geschmack und die lähmende Wirkung auf Atmung und Kreislauf ist nicht ausreichend beseitigt.

\***Acidum diaethylbarbituricum, Veronal**. Weiße, in 170 Teilen kaltem, 17 Teilen kochendem Wasser mit bitterlichem Geschmacke lösliche Kristalle. Es entsteht durch Kondensation der aethylierten Malonsäure mit Harnstoff, daher auch Malonylharnstoff genannt. Der Gebrauch der wortgeschützten Bezeichnung Veronal in der Rezeptur verdoppelt den Preis. Seine Formel



hat durch das zentral gestellte Kohlenstoffatom eine gewisse Ähnlichkeit mit jener des Sulfonals und Amylenhydrats. Die bei diesen Stoffen bestehende Regel, daß die Bindung von Aethylgruppen an ein tertiäres oder quaternäres C-Atom besonders starke Wirkung bedingt, findet sich auch hier zutreffend. 0,5 bis 0,75 bewirkt Schlaf nach ungefähr 1/2—1 Stunde, indes nicht so sicher und intensiv wie Chloralhydrat. Das Mittel ist *mehr ein den Sedativa sich näherndes Hypnoticum*, das den Schlaf nicht erzwingt, sondern nur die Disposition herbeiführt. Einfache *nervöse Schlaflosigkeit* bildet daher sein Hauptanwendungsgebiet. Als Sedativum bei *Seekrankheit* wird es gelobt. Eingenommener Kopf, Müdigkeit sind nicht seltene Folgezustände. Auch schwerere Folgeerscheinungen, Lähmung der Kapillarwände, Coma, Kollaps mit vereinzelt Todesfällen (nach 6—10 g), sowie chronische Vergiftungen sind beobachtet worden. Letztere sind wohl durch Kumulierung hervorgerufen, da das Mittel nur langsam und größten-

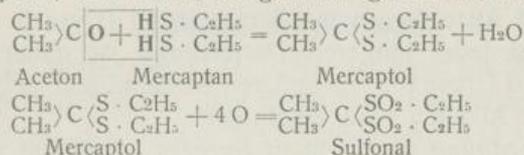
teils unverändert ausgeschieden wird. Die tödliche Dosis bei Tieren ist 0,25–0,5 pro Kilo.

**Natrium diaethylbarbituricum**, gewöhnlich **Veronal-Natrium** oder **Medinal** genannt, ist leichter in Wasser löslich und ist daher auch zu Clysmen und subkutanen resp. intramuskulären Injektionen verwendbar. Es wirkt erheblich schwächer als das Veronal.

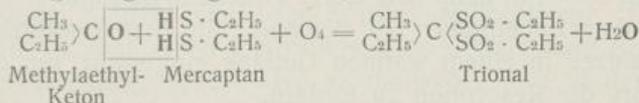
\*†**Sulfonalum**, **Sulfonal**, weiße, nicht flüchtige und nahezu geschmacklose Kristalle in 500 Teilen kaltem und 15 Teilen kochendem Wasser und 65 Teilen Weingeist löslich.

\***Trionalum**, **Methylsulfonalum**, farblose, etwas bitter schmeckende Kristalle, welche in 320 Teilen kaltem Wasser löslich sind.

Sie entstehen durch Oxydation des Mercaptols, eines Reaktionsproduktes aus 1 Molekül Aceton (Dimethylketon) resp. Methyläthylketon und zwei Molekülen Mercaptan, das ein dem Weingeist analoger schwefelhaltiger Alkohol ist:



und in analoger (abgekürzt geschriebener) Weise



Gelegentlich von Tierversuchen als Narcotica erkannt (Baumann-Kast), haben sie sich auch beim Menschen als *gute Schlafmittel* erwiesen. Sie wirken *weniger stark als Chloral*, erzeugen darum Schlaf mit einiger Sicherheit nur zu Zeiten, wo natürliche Schlafneigung besteht, beeinflussen dafür aber auch nicht Kreislauf und Atmung und sind infolge ihres nur schwachen bitteren Geschmackses sehr gut — eventuell auch unbemerkt — zu geben. Charakteristisch insbesondere für das Sulfonal ist der *langsame Eintritt* und die *häufig auch auf die zweite Nacht sich ausdehnende Dauer der Wirkung*, in der Regel ohne merkliche Depression der körperlichen und geistigen Funktionen tagsüber. Trional wirkt rascher, weil es in Wasser etwas leichter löslich ist, und stärker, weil es mehr Äthylgruppen enthält, wodurch die Lipoidlöslichkeit erhöht wird.

*Akute Vergiftungen* mit meist sehr protrahiertem Verlauf sind nach Aufnahme übergroßer Dosen (10–50 g) beobachtet worden: zwei bis drei Tage wählender, tiefer Schlaf (Coma) mit Ausgang in Genesung oder in Tod, zumal wenn dieser Zustand durch Aspiration von Mund- und Racheninhalt zur Entwicklung einer

tödlichen Bronchopneumonie Veranlassung gab. Daneben werden auch Befunde mitgeteilt, welche auf Zerstörung roter Blutkörperchen zu beziehen sind: Erscheinen von Urobilin im Harne, Siderosis der Leber, Verfettung und Nekrose drüsiger Organe. Eine *chronische Vergiftung* mit meist tödlichem Ausgange entwickelt sich bei Individuen, und zwar hauptsächlich weiblichen, welche wochenlang das Mittel gebrauchten, — offenbar durch eine kumulierte Wirkung desselben. Sie ist charakterisiert durch Störungen des Verdauungsapparates (Erbrechen, Leibschmerzen, Verstopfung), Störungen des Zentralnervensystems (Ataxie, Schwäche, Benommenheit, ascendierende Lähmung) und fast regelmäßiges *Erscheinen eines eisenfreien Blutfarbstoffderivates, des Hämatoporphyrins im Harne*, nicht selten einhergehend mit stark saurer Reaktion und Anzeichen von Nierenreizung (Dysurie und Albuminurie). Bei jeder längeren Darreichung ist daher zeitweises Aussetzen und Übergang zu anderen Schlafmitteln geboten. Darreichung von Alkalien wird empfohlen.

Die *Verordnung* geschieht in *Pulvern*. Sulfonal zu 1,0—2,0, Trional zu 0,5—1,5; beim langsamer wirkenden Sulfonal 1—2 Stunden vor dem Zubettgehen zu nehmen, am besten während der Abendmahlzeit in einem warmen Getränk eingerührt, um die Lösung, resp. die Resorption zu fördern.

## Maximaldosen der Hypnotica.

	Ph. G.	Ph. A.
*†Chloralhydrat	3,0 (6,0)!	3,0 (6,0)!
*†Sulfonal	2,0 (4,0)!	2,0!
*†Trional	2,0 (4,0)!	2,0!
*Veronal	0,75 (1,5)!	
*Amylenhydrat	4,0 (8,0)!	
*Paraldehyd	5,0 (10,0)!	
*Chloralformamid	4,0 (8,0)!	

## Rezept-Beispiele:

R		R	
Pulveris Chlorali hydrati	2,0	Chlorali hydrati	3,0
Dent. tal. dos. No. V ad chart. paraff.		Aquae	30,0
S. Nach dem Zubettgehen 1 Pulver		Sirup. Cort. Aurant.	15,0
in einem Glase Wasser, Wein oder		DS. Nach dem Zubettgehen 1 bis	
Milch gelöst zu nehmen.		2 Eßlöffel [à 1,0] zu nehmen.	
		R	
Chlorali hydrati			3,0
Aquae			25,0
Mucil. Amyli Triciti q. s. ad			50,0
MDS. Zum Klistier.			