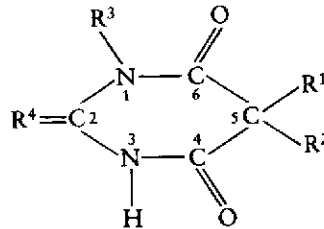


# Barbiturate

## Substanz:

Barbitursäure-Derivate

## Chemische Formel:



## Langwirkende:

*Barbital* (5,5-Diethyl-barbitursäure) Halbwertszeit 96 h

z. B. Eusedon® (Krewel), Nervo.opt® (Braun & Herberg), Quadro-Nox® (Asta), Somnifen® (Roche)

*Brallobarbital*

*Cyclobarbital-Ca*

*Metharbital* (Methyl-5,5-diethyl-barbitursäure)

*Methylphenobarbital* (5-Ethyl-1-methyl-5-methyl-barbitursäure)

z. B. Comital (Bayer)

*Phenobarbital* (5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure) Halbwertszeit 37–96 h

z. B. Luminal® (Bayer) Tbl. à 0,1, Amp. à 0,2 g

Luminalletten® (Bayer) Tbl. à 15

Phenaema® (Woelm Pharma) Tbl. à 0,1/0,3 g

Phenaemaletten® (Woelm Pharma) Tbl. à 15 mg

Seda-Tablinen® (Sanorania) Tbl. à 15 mg

## Kombinationspräparate:

*Phenylmethylbarbitursäure*

*Desoxyphenobarbital* (5-Phenyl-5-ethyl-hexahydro-pyrimidin-4,6-dion, Primidon s. dort)

z. B. Mylepsium Tbl. à 250 mg

## Mittellangwirkende:

*Allobarbital* (5,5-Diallylbarbitursäure)

Kombinationspräparate: Cibalgin® (Ciba) Tbl., Supp. f. Erw., Supp. f. Kdr.

Neo-Nervisal® (Lappe) Drg.

*Amylobarbital* (Acidum 5-(3'-methyl-n-butyl)-5-äthyl-barbituricum)

Präparate: Stadadrom® (Stada) Zus.: 1 Tbl. enth.: Amobarbital 0,2 g

Kombinationspräparate: Dolo-Buscopan® (Boehringer-Ingelheim) Drg., Supp. u. a.

*Amobarbital* Halbwertszeit 12–42 h

z. B. Dolo-Buscopan® (Boehringer Ingelheim)

und in zahlreichen anderen Kombinationspräparaten

*Aprobarbital* Halbwertszeit 37 h

z. B. Allional® (Roche)

Mandrotrilan® forte (Henk)

Nervisal® (Lappe)

Resedorm® (Lappe)  
 Somnifen® (Roche)  
 Nervinum® (Stada)  
*Butabarbital* Halbwertszeit 79 h (Secbutabarbital)  
 nicht identisch mit Butobarbital!

Synonyme:  
 Secbutabarbital  
 Secumalum

Präp.: zur Zeit keine deutschen Präparate im Handel

*Butalbital* Halbwertszeit 30 Std.

Synonyme:

5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure  
 z. B. Optalidon, -special (Sandoz)

*Butobarbital*

z. B. Amphiphyllin Butobarbital® (Karlspharma)

*Brallobarbital*

Acidum-5-allyl-5-(2<sup>1</sup>-bromallyl)-barbituricum  
 z. B. Vesparax (UCB)

*Crotarbital*

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-crotyl-barbituricum  
 Ethylcrotylbarbitursäure  
 5-Ethyl-5-(2-butenyl)-barbitursäure

z. B. Dolo-Adamon® (Asta)  
 Melidorm® (Asta)

*Cyclobarbital*

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-(1<sup>1</sup>-cyclohexenyl)-barbituricum  
 Cyclobarbitone  
 5-Ethyl-5-(1<sup>1</sup>-cyclohexenyl)-barbitursäure (IUP)  
 Hexemalum  
 Calcium-cyclohexenyl-ethyl-barbituricum  
 Cyclobarbital-Calcium

z. B. Phanodorm® (Bayer) (Cyclobarbital-Calcium)  
 Dormopan® (Bayropharm)  
 Medinox® (Pfleger)  
 Proponal® (Merckle)  
 Tempidorm® (Roland)

*Cyclopentobarbital*

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-cyclopentenyl-barbituricum  
 5-Allyl-5-(1-cyclopentenyl)-barbitursäure (IUP)  
 Cyclopentenylallylbarbital  
 Cyclopentenylallylbarbitursäure  
 5-Cyclopentenyl-5-allyl-barbitursäure

z. B. Cycopal (Siegfried) (Cyclopentenyl-allylbarbitursäure)

*Heptabarbital* Halbwertszeit 10 h

Synonyme:

Acidum-5-(1<sup>1</sup>-cycloheptenyl)-5-ethyl-barbituricum  
 Hetpabarbital  
 Hetpabarbitone

z. B. Medomin® (Geigy)

Ircodenyli (Geigy)

Meliobal (Geigy)

**Nealbarbital**

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-neopentenyli-barbituricum

5-Allyl-neopentenyli-barbitursäure

5-Ethyl-neopentenyli-barbitursäure

Nealbarbitone

Neallymalum

Präp.:

zur Zeit keine deutschen Präparate im Handel

**Pentobarbital** Halbwertszeit 18–48 h

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum

Äthylminalum

5-Ethyl-5-(1'-methyl-butyl)-barbitursäure (IUP)

Mebumalum

Mebubarbital

Pentobarbitone

**Nembutal**® (Abbott) (Pentobarbital-Natrium) Kps. à 50/100 mg**Neodorm**® (Minden) Tbl. à 0,1 g**Repocal**® (Pentobarbital in Form des Calciumsalzes) Tbl. à 0,1 g, Supp. à 0,05 g

in verschiedenen Kombinationspräparaten,

z. B. Dolomo® Nacht-Tabl. (Klinge)

Isoptin®S (Knoll)

Omca®-Nacht (Heyden)

**Propallylonal**

Synonyme:

Acidum isopropyl-bromallyl-barbituricum

Acidum-5-isopropyl-5-(2'-bromallyl)-barbituricum

5-(2-Bromallyl)-5-isopropyl-barbitursäure (IUP)

Ibomalum

Isopropyl-bromallyl-barbitursäure

5-Isopropyl-5-(2'-bromallyl)-barbitursäure

z. B. Noctal® (Cassella-Riedel) Tbl. à 0,2 g

**Quinalbital****Secobarbital**

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum

5-Allyl-5-(1'methyl-n-butyl)-barbitursäure (IUP)

Meballymalum

Quinalbarbitone sodium

Secobarbitalum Natriicum

z. B. Medinox® (Pfleger)

Tempidorm® (Roland)

Trisomnin® (Asche)

Vesparax® (UCB)

Optipyrin® (Pfleger)

**Talbutal**

Synonyme:

Acidum 5-allyl-(1'-methyl-n-propyl)-barbituricum

5-Allyl-5-(2'butyl)-barbitursäure

5-Allyl-(1'-methyl-propyl)-barbitursäure (IUP)

*Vinbarbital*

## Synonyme:

Acidum 5-ethyl-5-(1'-methyl-1'-butenyl)-barbituricum  
 5-Ethyl-5-(1'-methyl-1'-butenyl)-barbitursäure (IUP)  
 Butenemylum  
 Vinbarbitone

*Vinylbital* Halbwertszeit 17–33 h

## Synonyme:

Acidum 5-vinyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum  
 Butyvinal  
 5-(1-Methyl-butyl)-5-vinyl-barbitursäure (IUP)  
 Vinylbitone  
 5-Vinyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbitursäure  
 5-Vinyl-5-(2'-pentyl)-barbitursäure  
 Vinyumalum

*Speda*® (Byk Gulden) Tbl. à 0,15 g

## Kurzwirkende:

Handelsname	Evipan®-Natrium	Trapanal®	Brevimytal®-Natrium
pK <sub>a</sub> -Wert:	8,2	7,4	8,4
Dosis bei Erw.:	300–500 mg	200–300 mg	50–120 mg
Konzentr. der Injektionslösung:	5–10 %	2,5–5 %	1–2 %
pH-Wert der Lösung:	10	10	10

*Hexobarbital* *Evipan*® (Bayer) Tbl. à 0,25 g, Amp. à 0,5/1 g

*Evipan*®-Natrium (Bayer), (Hexobarbital-Natrium)

*Dormopan*® (Bayrofarm)

*Somnupan*® (Merckle)

*Methohexital*

*Breviantal* (Lilly) Amp. à 0,1/0,5 g

*Thiamylal*

*Thiopental*

*Trapanal* (Byk Gulden) Amp. à 0,5, 1, 2, 5 g

## Verwendung:

Sedativum (Bestandteil vieler antineuralgischer Mischpräparate)

Hypnotikum (Ein- und Durchschlafmittel)

Narkotikum (Kurzarkose, Narkoseeinleitung)

funktioneller Antagonist bei Vergiftungen mit konvulsiv wirkenden Stoffen wie z. B. DDT, Strychnin,

Aminophenazon, Pentetrazol, Bemegrid

Antiepileptikum

## Eigenschaften:

Je nach Substitution verändert sich die Resonanz des Ringsystems und damit die Polarität und Dissoziationskonstante (pK-Wert). Substituiert wird an

C<sub>5</sub>: mit Zunahme der Länge des Alkylrestes

– Zunahme der Lipoidlöslichkeit

– Anwachsen der hypnotischen Potenz

– Abnahme der Wirkungsdauer

– verzweigte Ketten wirksamer und weniger toxisch

N<sub>3</sub>: meist Methylierung

– Steigerung der Lipoidlöslichkeit

- Steigerung der hypnotischen Potenz
- bei längeren Alkylresten Abschwächung der hypnotischen Potenz

- O: an C<sub>2</sub> durch S substituiert
- höchste Lipoidlöslichkeit
  - sehr kurze Wirkungsdauer
  - hohe hypnotische Potenz

Die Barbiturat-Derivate bilden als schwache Säuren (pK<sub>a</sub>-Wert: 7,3–8,4) mit starken Basen wasserlösliche Salze. Die wäßrigen Lösungen reagieren stark alkalisch (pH-Wert >11).

In Abhängigkeit von der chemischen Konstitution ist die nicht ionisierte Form der verschiedenen Derivate unterschiedlich lipophil.

Einführung eines aromatischen Restes bei C<sub>5</sub> (Phenobarbital), Verlängerung und Verzweigung eines aliphatischen Restes (Pentobarbital), Einführung starker gesättigter Aromate und/oder N-Methylierung (Hexobarbital) erhöhen den Grad der Lipidlöslichkeit.

Durch Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel bei C<sub>2</sub> (Thiopental) wird die Lipophilie noch weiter gesteigert.

Mit zunehmender Lipidlöslichkeit ergibt sich:

1. nach i.v. Verabreichung rascherer Narkoseeintritt
2. nach oraler Gabe schnellere enterale Resorption
3. stärkere Albuminbindung im Plasma
4. kürzere Halbwertszeit und Wirkungsdauer
5. höhere Metabolisierungsrate.

#### Wirkungscharakter:

Eine gute Korrelation besteht zwischen dem Ausscheidungsmechanismus und der Wirkdauer. Kurz wirkende Barbiturate werden in der Leber abgebaut, die inaktiven Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Für die mittellang und die lang wirkenden Barbiturate spielt die renale Elimination des aktiven Drogenanteils die entscheidende Rolle. Die Plasma-Protein-Bindung, die sowohl für die glomeruläre Filtration wie auch für die Dialysierbarkeit des Barbiturates eine entscheidende Größe ist, ist bei allen Barbituraten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden. Im allgemeinen sind die lang wirkenden weniger an Plasmaproteine gebunden und somit auch besser dialysierbar, als die kurz wirkenden Barbiturate. Weiters muß noch die aggravierende Wirkung zusätzlich zu den Barbituraten genossenen Alkohols betont werden. Die Komatiefe dieser Patienten ist oft tiefer, als es die gemessene Blut-Konzentration vermuten ließe.

Nach und nach setzt sich die Auffassung durch, daß die kurz wirkenden Barbiturate in geringeren Konzentrationen schwerere Komata mit größeren Komplikationen verursachen als die mittellang oder die lang wirkenden Barbiturate. Dies scheint mit den verschiedenen Abbau- und Ausscheidungsvorgängen, sowie mit der unterschiedlichen Fettlöslichkeit und Plasmaproteinbindung zusammenzuhängen.

Neurologische Defekte durch hohe Barbituratdosen sind noch nach fünfzehnminütigem Kreislaufstillstand reversibel. Neuronennekrosen sind seltener als ohne diese Ruhigstellung. Sie erreichen nicht annähernd die Schwere und das Ausmaß der irreversiblen Schäden, die sonst nach 15 Minuten Kreislaufstillstand registriert werden.

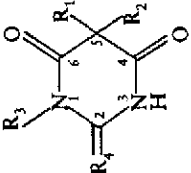


Verschiedentlich wurden auch schon beim Menschen höhere Barbituratdosen mit Beginn der künstlichen Zirkulation angewendet (30 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös, maximal 2 Gramm bei einem Menschen von 70 Kilogramm Körpergewicht)

Die synaptische Impulsübertragung im ZNS wird gehemmt. In niedriger Dosierung sind nur die terminalen Afferenzen davon betroffen, im hohen Dosierbereich tritt auch postsynaptisch eine Blockade ein. Thalamus und aufsteigende Bahnen in der Formatio reticularis scheinen am empfindlichsten gegenüber diesem Effekt zu sein; aber auch die Impulsübertragung zu kortikalen Anteilen wird unterbrochen. Mit höheren Dosen wird die Gehirnrinde gelähmt.

Tiefe der hypnotisch-narkotischen Wirkung hängt von der Barbituratkonzentration im Gehirn ab.

Die Wirkungsdauer ist abhängig von der aufgenommenen Dosis, der Geschwindigkeit der metabolischen Inaktivierung, der Toleranzentwicklung des Patienten, der Geschwindigkeit der Elimination aus dem Körper und der nicht metabolisierten Barbiturate aus dem ZNS.

Strukturformeln, physiko-chemische und pharmakologische Eigenschaften einiger Barbitursäurederivate

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	pKa-Wert	Methylenchlorid/ Wasser-Verteilungs- koeffizient	Narkoseeintritt nach i. v. Gabe (min.)	Bindung an Plasmaalbumin (%)	Halbwertszeit	Wirkungsdauer einer ED (Std.)	Ausscheidung unver- ändert im Harn (%)
Barbital	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	7,8	1	28	5	4 Tage	12-24	70-90
Rhenobarbital	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	0	7,3	3	12	20	3 Tage	10-18	30
Pentobarbital	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H	0	8,0	39	0,1	35	15 Std.	3-8	10
Secobarbital	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H	0	7,9	52	0,1	44	-	-	10
Hexobarbital	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	0	8,2	250	sofort	-	4 Std.	2-3	<5
Thiopental	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H	S	7,4	580	sofort	65	-	-	~10

**Wirkungsverstärkung:**

Durch Äthanol, Morphin, narkotische Analeptika, Skopolamin, Antihistaminika, Neuroleptika, Psycho-sedativa.

Aggravierende Wirkung bei zusätzlichem Alkoholgenuß.

**Nebenwirkungen:**

- a. beim Einsatz als Sedativum und Hypnotikum:  
Veränderungen der Erlebnisinhalte,  
morgendliches Nachwirken „hang over“ mit Erschöpftsein, Schwindel und Benommenheit,  
Hautreaktionen (Ödeme, Exantheme).
- b. beim Einsatz von Kurzernarkotika:  
Atemdepression,  
negative Inotropie: Frequenzanstieg, Abnahme des Herzminutenvolumens,  
Excitationsstadium (Erregung der subkortikalen Zentren):  
Reflexerregbarkeit erheblich gesteigert.  
Anergie.

Gefahr der akuten Porphyrie durch Gabe von Barbituraten.

In 80–90 % der Fälle Porphyrie-Polyneuropathie.

Antagonismus gegen Antikoagulantien und Kontrazeptiva, außerdem gegen Antiepileptika, Analgetika u. a.

Bei ihrer Langzeitanwendung als Antikonvulsiva kann das HDL-Cholesterin, vor allem bei Frauen, ansteigen. Bei Kindern wurde sowohl über einen HDL- wie auch LDL-Anstieg berichtet. (Ludmann, Pavone)

**Symptome bei Abusus:**

1. psychovegetative Störungen:
  - a. gestörte Erlebnisfähigkeit (depressive Verstimmung, Ängstlichkeit, Verdrießlichkeit, vermehrte Reizbarkeit, Nachlassen geistiger Funktionen, innere Unruhe, Schwunglosigkeit)
  - b. gestörte Vasomotorik, Kollapsneigung
  - c. Müdigkeit, Schlaflosigkeit
  - d. Hyperhidrosis
  - e. Hyp- und Allästhesie
  - f. Kopfschmerzen
  - g. Verstärkung von Organstörungen (vor allem Myogelosen)
2. neurologische Symptome:
  - a. zerebellare Zeichen: Nystagmus, Schwindel, Tremor, Gangataxie, Ungeschicklichkeit, Dysarthrie
  - b. Schwinden der Bauchhautreflexe
  - c. Doppelbilder
  - d. Krampfanfälle
  - e. Parkinsonsymptomatik
3. episodische und chronische Funktionspsychosen (Delirien)
4. internistische und dermatologische Symptome: Leber, Niere, Exantheme

**Entzugserscheinungen:****Prädelir:**

Schlaflosigkeit, Schweißausbrüche, Agitiertheit, flüchtige Halluzinationen, emotionale Labilität, Zittern, Unsicherheit beim Sprechen, Gehen und Hantieren.

**Delir:**

Bei kurzwirkenden Barbituraten Beginn nach 6 Tagen,

bei langwirkenden Barbituraten Beginn nach 10 Tagen.

Nur 15 % Delirien beim Entzug (nach etwa 5jährigem Abusus).

Symptome: positiver Rhombert, Desorientiertheit, optisch-akustische Halluzinationen, grober Tremor, Beschäftigungsdelerium, Fieber, Schwitzen, flüchtige Augenmuskelparesen, Hemiparesen, Aphasie, Tobsucht, Tachykardie.

Intoxikationserscheinungen:

1. ZNS: Rinde → Thalamus → Formatio reticularis  
Hemmung: Atemzentrum, Kreislaufzentrum.  
Lähmung reversibel, wenn kein hypoxämischer Schaden.
2. Herz-Kreislauf: RR-Abfall, Herzminutenvolumen sinkt ← neg. inotrop. Lähmung der Herzmuskulatur nur in hohen toxischen Dosen.
3. Atmung: Laryngospasmus (besonders bei Kindern) zentrale Atemdepression.
4. Nieren: vor allem bei Schock – Oligurie – Anurie.
5. glatte Muskulatur: depressive Wirkung auf Magen-Darm-Kanal und ableitende Harnwege.
6. Leber: Enzyminduktion, direkte toxische Schädigung bei Vorschädigung der Leber.

Symptome:

1. ZNS-Depression → tiefes Koma, Hypothermie  
regelmäßiges Reflexverhalten – reflexlos  
EEG: Abflachung bis hin zur Nulllinie (Dialyseindikation, reversibel) ab 250 mg/l Blutkonzentration.
2. Pupillen: Miosis mit Lichtreaktion  
Hypoxie – paralytische Mydriasis (eventuell auch als Folge eines Hirnödems) Anisocorie (Aufwachphase)
3. Atemdepression: tief – langsam → schnell – flach → Cheyne – Stoke – Atmung → Atemstillstand, Aspirationspneumonie.
4. Hypotonie → Schock:  
– Hemmung des Vasomotorenzentrums, Hypovolämie  
– direkte Hemmung der Gefäßmuskulatur  
– direkt inotrop am Herzmuskel  
– Hypoxie (Dekubitalgeschwüre) – Myoglobinurie – Anurie  
EKG: Herzrhythmusstörungen, eventuell absolut arrhythmische Herzaktion bis Vorhofflimmern.

Nachweis:

Analytischer Barbituratnachweis im Harn und Blut:

#### 1. EMIT(-ST)-Test

Barbiturate – EMIT-Kreuzreaktion

Kreuzreagenz	S.t. Urine	S.t. Serum	DAU	TOX
Amobarbital	<2.0 (N01A)	<15.0 (M04)	6.0 (R02)	6.5 (M01)
Aprobarbital	<1.0 (N01A)	<10.0 (M04)	2.0 (R02)	5.0 (M01)
Barbital	<5.0 (N01A)	<5.0 (M04)	10.0 (R02)	6.8 (M01)
Butabarbital	<1.0 (N01A)	<7.0 (M04)	3.2 (R02)	4.4 (M01)
Heptabarbital	<5.0	<5.0 (M04)	3.9 (R02)	6.6 (M01)
Pentobarbital	<1.0 (N01A)	<5.0 (M04)	3.3 (R02)	4.5 (M01)
Phenobarbital	<3.0 (N01A)	12–25 (M04)	1.65 (R02)	15.0 (M01)
Secbutabarbital	<1.0 (N01A)	7.0 (M04)	3.2 (R02)	4.4 (M01)
Secobarbital	0.3 (Calib)	3.0 (Calib)	2.0 (R02)	3.0 (M01)

2. Schnelltest nach Curry im Urin (> 50 mg/l)
3. Schnelltest nach SCHÜTZ im Magenspülwasser oder der mitgebrachten Giftprobe
4. Dünnschichtchromatografie (STAS – OTTO)
5. Gaschromatografie
6. quant. Nachweis nach BROUGHTON:



## Reagenzien:

1. Puffergemisch PH 7,4:  
0,971 g Di-na-hydrogen-phosphat-2-hydrat  
+ 0,165 g K-di-hydrogen-phosphat werden in Aq. dest. ad 100 ml' gelöst
2. Chloroform p. a.
3. 0,45 n NaOH:  
1,80 g NaOH p. a. werden in Aq. dest. ad 150 ml gelöst
4. 0,6 M-Borsäure-kaliumchlorid-LSG.:  
3,710 g Borsäure p. a.  
+ 4,473 g Kaliumchlorid werden in Aq. dest. ad 100 ml gelöst

## Technik:

5 ml-biolog. Material mit ca. 5 ml Puffergemisch auf PH 7,4 einstellen und 3 x mit je 30 ml Chloroform durch schütteln extrahieren. Chloroformphasen vereinigen, 2 x mit je 5 ml Puffergemisch ausschütteln. Chloroformphasen filtrieren und im neuen Scheidetrichter mit 5 ml 0,45 n NaOH reextrahieren. Phasen trennen und wäßrige Phasen durch zentrifugieren klären. Zu jeweils 2,0 ml des Natronalkalischen Extraktes werden hinzugegeben und gemischt:

A.) 2,0 ml 0,45 n NaOH

B.) 2,0 ml  $H_3BO_3$ -KCL-Lsg.

Von beiden Lsg. UV-Spektren gegen entsprechende Vergleichslösungen registrieren und hierbei Delta 260 exakt messen. Quant. Auswertung anhand einer selbst hergestellten Eichkurve = Unter Angabe der Bezugssubstanz. (z. B. 5,8 mg/100 ml Phenobarbitalgleichwert, falls Eichkurve mit Phenobarbital erstellt.)

## Therapie:

1. Sicherung der vitalen Funktionen
  - a. Respiration
  - b. kardiovaskuläre Funktionen

**bei leichter Vergiftung** (Reaktion auf Schmerzreize):  
O<sub>2</sub>-Gabe, peripherer Venenzugang, alkalisierende Infusionsbehandlung (NaCl 0,5 + 100 mval Natriumbikarbonat),  
Urinausscheidung 100 ml/h.

**bei mittel-schwerer Vergiftung** (keine Reaktion auf Schmerzreize, Schock und/oder Atemdepression):  
Intubation, O<sub>2</sub> bzw. Beatmung, zentraler Venenzugang, alkalisierende Infusionsbehandlung (Plasmaexpander + 250 mval Natriumbikarbonat).
2. rasche Elimination:
  - Magenspülung; Kohle (ca. 10 g Pulvis) und Natriumsulfat (2 Eßlöffel) instillieren, 6 stdl. wiederholen.
  - hoher Darmeinlauf (bis Kohlestuhl erscheint) 12 stdl.

weitere Maßnahmen bei mittelschweren Vergiftungen:  
- forcierte alkalisierende Diurese: Urin pH 7-8  
500,0 Mannit 10 % 500 ml/h  
(400 ml Urin/h: ausreichende Nierenfunktion)  
- Dialyse (Hämoperfusion und Hämodialyse kombiniert, eventuell Peritonealdialyse im Schock).  
- Dialysance 120-160 ml/min (Elimination 330 mg/Std)  
Effektivität HD: FD = 9 : 1
3. Kontrolle von:
  - Säure - Basen - Haushalt
  - Urin pH-Kontrolle
  - Elektrolyte in Harn und Blut, Blut: Harnstoff, Kreatinin, CPK, GOT, GPT, Bilirubin, Quick, Gerinnungsfaktoren, Hb, Hk
  - EKG (Monitorüberwachung)
  - EEG
  - ZVD (mit Humanalbumin oder Plasmaexpander auf 7 cm H<sub>2</sub>O anheben)
4. Dekubitusprophylaxe (Dekubitusmatratze, 2 stdl. umlagern)
5. Antibiotika (bei gesicherter Pneumonie)

6. Dopamin im Dauertropf (bei fortbestehender Hypotonie trotz Beatmung und Volumenzufuhr)
7. Heparinisierung (500 IE/h) bei protrahiertem Schock.
8. Cortison oder Dexamethason i.v. bei Verdacht auf ein Hirnödem (initial 8 mg, 4 sttl. 4 mg).

#### *Postnatale Entzugssymptomatik*

Antiepileptische Medikamente, während der Gravidität eingenommen, können beim Feten Mißbildungen hervorrufen, den Kalziummetabolismus stören und Abstinenzsymptome herbeiführen. Unruhe, Krämpfe, Fieber und Tachypnoe sind die unspezifischen Symptome bei diesen Neugeborenen.

Am dritten Lebenstag kann das Kind plötzlich Symptome bieten, die einem Narkotikaentzug entsprechen. Bei anfänglich hoher Phenobarbital-Konzentration im kindlichen Blut wird eine Normalisierung erst nach drei Wochen erreicht.

In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß wegen der Änderung des Metabolismus von Antiepileptika während der Gravidität eine kontinuierliche Kontrolle der Serumwerte unerlässlich ist. Als gute Prophylaxe hat sich ein Zusatz von Vitamin K und D und Folsäure, zusätzlich zur antiepileptischen Therapie, bewährt.

#### *Fahrtüchtigkeit*

Antiepileptika beeinträchtigen mehr oder weniger die Funktion des Zentralnervensystems. Es ist immer damit zu rechnen, daß ein mit Antiepileptika behandelter Patient beim Führen eines Kraftfahrzeuges versagt.

#### **Stoffwechselverhalten:**

##### **Aufnahme:**

Aufnahme und Verteilung eines Barbiturates werden beeinflusst durch den Grad seiner Ionisation, seiner Fettlöslichkeit und Proteinbindung (Albumin).

Verglichen mit den langwirkenden Barbituraten besteht bei den mittellangwirkenden Barbituraten:

- bessere Fettlöslichkeit (dadurch rascherer Wirkungseintritt),
- höhere Eiweißbindung,
- höhere Dissoziationskonstante (pK-Wert).

Oral applizierte Barbiturate, vor allem kurzwirkende, werden sehr schnell resorbiert (15–30 min.). Bei den langwirkenden Barbituraten kann die Resorption bis Stunden dauern.

##### **Metabolismus:**

Der enzymatische Abbau der Barbiturate erfolgt im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle.

1. Oxidierung an C<sub>5</sub>: Oxidationsprodukte um ein Vielfaches hydrophiler, dadurch unwirksam und rasche renale Elimination.
2. Demethylierung
3. Desulfurierung
4. Ringspaltung

} dann oft aktive Metaboliten

Bei den ultrakurz-kurzwirksamen Barbituraten erfolgt der Abbau in der Leber zu unwirksamen Metaboliten.

Barbital (wegen zu langer HWZ und der dadurch bedingten Kumulationsneigung nicht mehr im Handel) wird in der Leber nicht, Phenobarbital nur sehr langsam oxydiert.

##### **Ausscheidung:**

Vorwiegend renal.

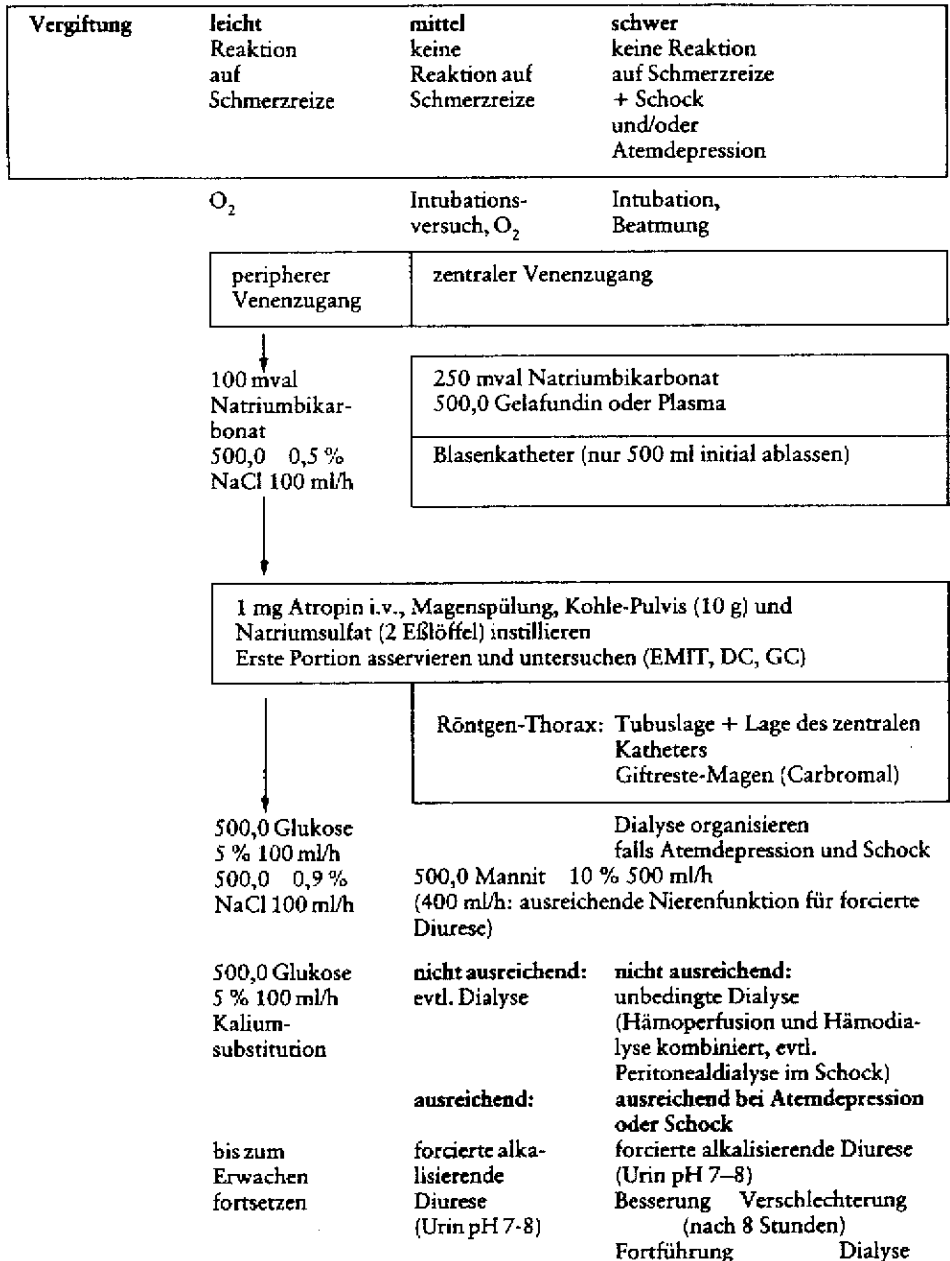
Clearance abhängig von:

1. Proteinbindung
2. passiver Rückresorption
3. Polarität der Substanz

**Therapieschema: Schlafmittelvergiftung**

**Hausarzt: Atmung und Kreislauf stabilisieren: Atropin-Injektion (1 mg i.m.)**

**Klinik:**



Vergiftung                      mittel                                      schwer

6stündlich Kohle-Pulvis und Natriumsulfat über Magensonde bis zum Erwachen instillieren 12stündlich hohen Darmlauf bis zum Erscheinen eines Kohlestuhls
stündliche Urin-pH-Kontrolle
8stündlich Notfall-Labor-Bestimmung (Elektrolyte in Harn und Blut; Blut: Harnstoff, Kreatinin, CPK, GOT, GPT, Bili, Quick, Gerinnungsfaktoren, Hb, Hk)
Monitorüberwachung
stündlicher Lagewechsel zur Dekubitusprophylaxe

nur bei gesicherter Aspirationspneumonie (Röntgen)  
Antibiotika (z. B. 3 x 0,5 g *Mefoxitin* i. v.)

protrahierter Schock: 500 IE <i>Heparin</i> /h
ZVD mit Humanalbumin oder Plasmaexpandern (Gelatine besser als Dextrane) auf 7 cm H <sub>2</sub> O anheben

PEEP-Beatmung zur Prophylaxe bzw. Therapie einer  
Schocklunge bei protrahiertem Schock oder massiver  
Aspirationspneumonie

falls nach Beatmung und Volumenzufuhr immer noch  
eine Hypotonie besteht:  
Dopamin im Dauertropf

nach dem Erwachen bzw. Sinken der Giftkonzentration im Blut ZVD niedrig halten: um 0 cm H <sub>2</sub> O (Verhinderung eines Hirnödems bzw. einer Schocklunge)
bei Verdacht auf ein Hirnödem Rheomacrodex-Infusionen, Volon A solubile 49 mg i. v.

vor und nach Extubation  
Auxiloson-Spray (Glottisödem-Prophylaxe)

Stets (sozial-) psychiatrische Nachbetreuung!  
Den Einsatz nicht abhängig machen von der Schwere der Vergiftung!

## Literatur

- ALWALL, N., LINDGREN, P., LUNDERQUIST, A.: On the artificial kidney XX. Treatment of severe Phenobarbital poisoning in rabbits, by means of forced polyuria, exchange ultrafiltration and dialysis, and a preliminary report on dialytic treatment of barbiturate poisoning in patients. *Acta. med. cand.* 143, 299 (1952).
- ANTHONSEN, P., JARNUM, S., BRUN, C., THOMSEN, A. C.: Clinical experience with the Skeggs-Leonards type of artificial kidney. *Minerva Chir.* 13, 1503 (1958)
- ARMSTRONG, C., EDWARDS, K. D. G.: Multifactorial design for testing oral ion exchange resins charcoal and other factors in the treatment of aspirin poisoning in the rat. Efficacy of cholestyramine. *Med. J. Austr.* 1967 II, 301
- BAILEY, G. C.: Dialysis properties of therapeutic agents. In: Hampers C., Schupak E.: Long-term hemodialysis, p. 158 (Grune & Stratton/London-New York 1967)
- BALME, R. H., LLOYD-THOMAS, H. G., SHEAD, G. V.: Severe barbitone poisoning treated by haemodialysis. *Brit. med. J.* 1962 I, 231
- BARBOUR, B. H.: Peritoneal dialysis in the management of dialysable poisoning. *Clin. Res.* 8, 114 (1960)
- BERMAN, L. B., JEGHERS, H. J., SCHREINER, G. E., PALLOTTA, A. J.: Hemodialysis, an effective therapy for acute barbiturate poisoning. *J. amer. med. Ass.* 161, 820 (1956)
- BERMAN, L. B., VOGELANG, P.: Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis. *New Engl. J. Med.* 270, 77 (1964)
- BIRD, T. D., PLUM, F.: Recovery from barbiturate overdose coma with a prolonged isoelectric electroencephalogram. *Neurology, Minneap.* 18, 456 (1968)
- BLAKE, W.: Some effects of pentobarbital anesthesia on renal hemodynamics, water and electrolyte excretion in the dog. *Amer. J. Physiol.* 191, 393 (1957)
- BLAND, D. C., MCQUAID, A.: Successful treatment by hemodialysis of massive overdose of imipramine and sodiumamylal. *Clin. Trials.* J. 3, 425 (1966)
- BLOOMER, H. A.: Limited usefulness of alkaline diuresis peritoneal dialysis in pentobarbital intoxication. *New Engl. J. Med.* 272, 1309 (1965)
- BOEN, S. T.: Kinetics of peritoneal dialysis: A comparison with the artificial kidney. *Medicine* 40, 243 (1961)
- BOURNE, C. W.: The effect of albumin on the extraction of barbiturate by peritoneal dialysis. *Invest. Urol.* 2, 107 (1964)
- BRIUMAYER, H., LOENECKEN, S. J.: Die Eliminationsgeschwindigkeit von Barbiturat aus dem Blut akut intoxizierter Patienten. *Arch. int. Pharmacodyn.* 136, 137 (1962)
- BRODIE, B. B., MARK, L. C., PAPPER, E. M., LIEF, P. A., BERNSTEIN, E., ROVENSTINE, E. A.: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 98, 95 (1950)
- BRODIE, B. B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in body. *Fed. Proc.* 11, 632 (1952)
- BRODIE, B. B., BURNS, J. J., LESTER, C. M., LIEF, P. A., BERNSTEIN, E., PAPPER, E. M.: The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 109, 26 (1953)
- BROWN, I. A., ANSELL, J. S., SCHIELE, B. C.: The use of hemodialysis in the treatment of barbiturate intoxication. *Minnesota Med.* 37, 650 (1954)
- BUNKER, N. V. D.: Artificial kidney in acute poisoning. *Brit. med. J.* 1959 II, 1402
- BUNN, H. F., LUBASH, G. D.: A controlled study of induced diuresis in barbiturate intoxication. *Ann. intern. Med.* 62, 246 (1965)
- BUSH, M. T., BUTLER, T. C., DICKINSON, H. L.: The metabolic fate of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-dimethyl-barbituric acid (hexobarbital, Evipal) and of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-methylbarbituric acid („nor-Evipal“). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 108, 104 (1953)
- BUTLER, T. C., MAHAFFEE, G., WADDELL, W. J.: Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111, 425 (1954)
- CAMERON, J. S., READ, J. F., OGG, C. S., TOSELAND, P. A., BEWICK, M., ELLIS, F. G.: Accumulation of barbitone in patients on regular haemodialysis. *Lancet* 1970 I, 912
- CAMPION, D. S., NORTH, J. D. K.: Effect of protein binding of barbiturates on their rate of removal during peritoneal dialysis. *J. Lab. clin. Med.* 66, 549 (1965)
- CHANG, T. M. S.: Removal of endogenous and exogenous toxins by a microcapsulated absorbent. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 47, 1043 (1969)
- CHANG, T. M. S., MALAVE, N.: The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 16, 141 (1970)
- CLOWES, G. H. A., KELTCH, A. K., KRAHL, M. E.: Extracellular and intracellular hydrogen ion concentration in relation to anesthetic effects of barbituric acid derivatives. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 68, 312 (1940)
- COHEN, H.: A clinical evaluation of peritoneal dialysis. *Canad. med. Ass. J.* 88, 932 (1963)
- COLLINS, J.: A case of self-poisoning with Carbrital. *Postgrad. med. J.* 46, 584 (1970)
- COOPER, J. R., BRODIE, B. B.: Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 120, 75 (1957)
- DEBODO, R. C., PRESCOTT, K. F.: The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 85, 222 (1945)

- DECKER, W. J., COMBS, H. F., TREUTING, J. J., BANEY, R. J.: Dialysis of drugs against activated charcoal. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 18, 573 (1971)
- DEETJEN, P.: Tubulärer Transport schwacher und organischer Säuren und Basen. In: Ullrich und Hierholzer: Normale und pathologische Funktion des Nierentubulus. (Hans Huber/Bern-Stuttgart, 1965)
- DEL GRECO, F., ARIEFF, A. J., SIMON, N. M.: Acute barbiturate and glutethimide intoxication: Management by hemodialysis and peritoneal dialysis. *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch.* 36, 306 (1962)
- DIENST, S. G., AUSTIN, W. H., RAND, P. W.: Hemodialysis in acute renal failure and drug intoxication. *J. Maine med. Ass.* 55, 238 (1961)
- DITTRICH, P.: Dialyseverfahren bei exogenen Vergiftungen. *Med. Klin.* 62, 542 (1967)
- DÖRR, F., GLOGNER, P.: XIII. Osmotische Diurese, Alkalitherapie und extrakorporale Hämodialyse in der Behandlung der schweren Schlafmittelintoxikation. *Med. Welt* Nr. 15, 755 (1965)
- DUTZ, H., ECKARDT, D., LACHHEIN, L., ALTHAUS, P., GERHARDT, W., HOUDA, W., JUNGMANN, K., KALLAS, W., KLIMFEL, L., KLINKMANN, H., LEMKE, E., MÜLLER, D., OTTO, U., PRECHT, K., ROHMANN, E., THIELER, H., TREDT, H. J., ZENKER, K.: Therapie akuter exogener Vergiftungen mit Hilfe von Hämö- und Peritonealdialyse und Ergebnisse dieser Behandlung in der DDR von 1959-1968. *Dtsch. Gesundh. Wes.* 25, 1437 (1970)
- EDWARDS, K. D. G., WHITE, H. M.: Therapeutic uses of an artificial kidney. *Med. J. Austr.* 1, 417 (1959)
- EDWARDS, K. D. G.: Methods of extrarenal removal of drugs including the use of dialysis and ion exchange resins in barbiturate poisoning. *Postgrad. Bull.* 20, 89 (1964)
- EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. (Springer/Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955)
- EL-BASSIOUNI, E. A., MATTOCKS, A. M.: Acceleration of peritoneal dialysis with minimal N-myristyl- $\beta$ -amino-propionate. *J. pharm. Sci.* 62, 1314 (1973)
- ELIAKOW, H. E., FRENSDORF, A.: Artificial dialysis in a case of severe barbiturate poisoning. *Harefuah* 64, 255 (1963)
- FABRE, J., DEFREUDENREICH, J., DUCKERT, A., PITTON, J. S., RUDHARDT, M., VIRIEUX, C.: Influence of renal insufficiency on the excretion of chloroquine, phenobarbital, phenothiazines and methacycline. *Helv. med. Acta* 33, 307 (1966)
- FAZEKAS, J. F., GOLDBAUM, L. R., KOPpany, T., SHEA, J. G.: Study on the effect of overdoses of pentylene-tetrazol and barbiturates combinations in human volunteers. *Amer. J. med. Sci.* 231, 531 (1956)
- FINE, R. N., STILES, Q., DEPALMA, J. R., DONNELL, G. N.: Hemodialysis in infants under 1 year of age for acute poisoning. *Amer. J. Dis. Child.* 116, 657 (1968)
- FREY, H. H., SÜDENDEY, F., KRAUSE, D.: Vergleichende Untersuchungen über Stoffwechsel, Ausscheidung und Nachweis von Schlafmitteln aus der Barbitursäure-Reihe. *Arzneimittelforsch.* 9, 294 (1959)
- GAULTIER, M., BISMUTH, C., KANFER, A.: Epuration extra-rénale en dehors de l'insuffisance rénale. *Rev. Prat., Paris* 19, 1359 (1969)
- GENEFKE, I. K., MANTZ, J. M., TEMPE, J. D.: THAM anvendt i behandlingen af barbitursyrecoma. *Ugeskr. Laeg.* 18, 760 (1968)
- GIOTTI, A., MAYNERT, E. W.: The renal clearance of barbital and the mechanism of its reabsorption. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 101, 296 (1951)
- GISMONDI, A., GABALLO, L.: Moderne vedute sulla rianimazione del barbiturismo acuto. *Acta Anesthesiol.* 21, 33 (1970)
- GOLDBAUM, L. R., SMITH, P. K.: The binding of barbiturates by human and bovine albumin. *Fed. Proc.* 7, 222 (1948)
- GOLDBAUM, L. R., SMITH, P. K.: The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmacological actions. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111, 197 (1954)
- GOLDBAUM, L. R., FAZEKAS, J. F., KOPpany, T., SHEA, J.: Study of effect of overdoses of pentylene, tetrazole and barbiturate combinations in human subjects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 113, 23 (1955)
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. (Macmillan/New York 1970)
- GOULDING, R.: Treatment of specific poisonings with hemoperfusion. *Arbeitsstagg. „Hämoperfusion bei der Behandlung von Vergiftungen“* (München, 12. Juni 1975)
- GRAHAM, J. D. P.: Ethanol and the absorption of barbiturate. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2, 14 (1960)
- GUMPERT, N. F.: Criteria for the use of specific forms of therapy for barbiturate overdose. *Amer. J. Hosp. Pharmacy* 29, 428 (1972)
- HADDEN, J., JOHNSON, K., SMITH, S., PRICE, L., GIARDINA, E.: Acute barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 209, 893 (1969)
- HAGSTAM, K.-E., LINDHOLM, T.: Treatment of exogenous poisoning with special regard to the need for artificial kidney in severe complicated cases. *Acta med. scand.* 175, 507 (1964)
- HAGSTAM, K.-E., LARSSON, L.-E., THYSELL, H.: Experimental studies on charcoal haemoperfusion in phenobarbital intoxication and uraemia, including histopathologic findings. *Acta med. scand.* 180, 593 (1966)
- HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. (Thieme/Leipzig, 1960)
- HAWKINS, F. G.: Intermittent peritoneal dialysis in infants and small children. *Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.)* 21, 77 (1963)
- HENDERSON, L. W., MERRILL, J. P.: Treatment of barbiturate intoxication. *Ann. intern. Med.* 64, 876 (1966)
- HERMS, W.: Behandlungsmöglichkeiten exogener Vergiftungen mit der extrakorporalen Hämodialyse. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 2007 (1966)

- HONEY, G. E., JACKSON, R. C.: Artificial respiration and an artificial kidney for severe barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1959 II, 1134
- HUDSON, J. B., DENNIS, A. J., HOBBS, D. R., SUSSMAN, H. C.: Extended hemodialysis in short acting barbiturate poisoning: Case report. *Sth. med. J.* 62, 457 (1969)
- IBE, K., BENNHOLD, I., BURMEISTER, H., KESSEL, M.: Die extrakorporale Hämodialyse bei schweren Schlafmittelvergiftungen. *Berl. Med.* 16, 350 (1965)
- JACOBS, M. H.: Some aspects of cell permeability to weak electrolytes. *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* 8, 30 (1940)
- JETTER, W. W., MCLEAN, R.: Poisoning by the synergistic effect of phenobarbital and ethyl alcohol. *Arch. Path.* 36, 112 (1943)
- JØRGENSEN, H. E., WIETH, J. O.: Dialysable poisons: haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Lancet* 1963 I, 81
- KALLEN, R. J., ZALTZMAN, S., COE, F. L., METCOFF, J.: Hemodialysis in children: Technique, kinetic aspects related to varying body size, and application to salicylate intoxication, acute renal failure and some other disorders. *Medicine* 45, 1 (1966)
- KENNEDY, A. C., BRIGGS, J. D., YOUNG, N., LINDSAY, R. M., LUKE, R. G., CAMPBELL, D.: Successful treatment of three cases of very severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1969 I, 995
- KESSEL, M., IBE, K., NEUHAUS, G., REMMER, H., WELLER, H.: Die extrakorporale Dialyse von Luminal. *Klin. Wschr.* 40, 580 (1962)
- KILLE, J. N., DUKES, D. C., BLAINAY, J. D.: Experience with the minicoil artificial kidney. *Lancet* 1964 II, 490
- KLINKMANN, H., HÜBEL, A., RÖHRING, A., SCHWARZ, F., TREDT, H. J., PRECHT, K.: Hämodialyse bei schweren Intoxikationen (Teil I). *Dtsch. Gesundheitswes.* 19, 60 (1964)
- KNOCHEL, J. P., CLAYTON, L. E., SMITH, W. L., BARRY, K. G.: Intraperitoneal THAM: An effective method to enhance phenobarbital removal during peritoneal dialysis. *Clin. Res.* 11, 246 (1963)
- KNOCHEL, J. P., CLAYTON, L. E., SMITH, W. L., BARRY, K. G.: Intraperitoneal THAM: An effective method to enhance phenobarbital removal during peritoneal dialysis. *J. Lab. clin. Med.* 64, 257 (1964)
- KNOCHEL, J. P., BARRY, K. G.: THAM dialysis: An experimental method to study diffusion of certain weak acids in vivo. II. Secobarbital. *J. Lab. clin. Med.* 65, 361 (1965)
- KRAHL, M. E.: The effect of variation in ionic strength and temperature on the apparent dissociation constants of 30 substituted barbituric acids. *J. Physical Chem.* 44, 449 (1940)
- KRONSCHWITZ, H.: Zur gleichzeitigen Anwendung von forcierter Diurese und Peritonealdialyse bei der Schlafmittelintoxikation. In: FREY, R., HALMAGYI, M., LANG, K., OETTEL, P.: *Vergiftungen*, S. 56 (Springer/Berlin-Heidelberg-New York, 1970)
- KUBICKI, St., BENNHOLD, I., KESSEL, M.: Elektroencephalographische Untersuchungen während extrakorporaler Dialyse bei akuten Schlafmittelintoxikationen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 72, 620 (1966)
- KUDLA, R. M., EL-BASSIOUNI, E. A., MATTOCKS, A. M.: Accelerated peritoneal dialysis of barbiturates, diphenylhydantoin, and salicylate. *J. pharm. Sci.* 60, 1065 (1971)
- KYLE, L. H., JEGHERS, H., WALSH, W. P., DOOLAN, P. D., WISHINSKY, H., PALOTTA, A.: The application of hemodialysis to the treatment of barbiturate poisoning. *J. clin. Invest.* 32, 364 (1953)
- LACKEY, R. W., BAILEY, H. A., GOIH, A.: The use of peritoneal lavage in treatment of experimental pentobarbital poisoning. *Texas Rep. Biol. Med.* 12, 110 (1954)
- LANDMANN, J., RIBEIRO, R. M., BEDRAN, Y., VIANNA, T., GENTILE, A.: Tratamento da intoxicação barbitúrica aguda. *Dialisa pelo rim artificial. Med. Cir. Farm. (Rio)*, No. 276, 121 (1959)
- LASH, R. F., BURDETTE, J. A., OZDIL, T.: Accidental profound hypothermia and barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 201, 269 (1967)
- LASHER, J. D., LASHER, R. L., FRYCZYRSKI, T. P.: Pentobarbital poisoning: Recovery following hemodialysis. *Penn. Med. J.* 66, 17 (1963)
- LASSEN, N. A.: Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalisation of the urine. *Lancet* 1960 II, 338
- LAUFMAN, H.: Profund accidental hypothermia. *J. amer. med. Ass.* 147, 1201 (1951)
- LEE, H. A., AMES, A. C.: Haemodialysis in severe barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1965 I, 1217
- LEE, H. A., SHARPSTONE, P.: Haemodialysis in paediatrics. *Acta paediat. scand.* 55, 529 (1966)
- LEONARDS, J. R., SUNSHINE, J.: *Fed. Proc.* V12, 237 (1953)
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., SPEIRS, I., KENNEDY, A. C.: Forced diuresis and haemodialysis in severe barbiturate intoxication. *Lancet* 1964 I, 1008
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., BRIGGS, J. D., KENNEDY, A. C.: Haemodialysis in the treatment of severe barbiturate intoxication. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass.* IV, 293 (1967)
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., BRIGGS, J. D.: Methods of forced diuresis and its application in barbiturate poisoning. *Lancet* 1967 II, 377
- LOCKET, S.: Haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 427 (1970)
- LOESER, W. D., FISHER, C. J., BOULIS, G.: Forty-three dialysis in a community hospital. *J. amer. med. Ass.* 192, 809 (1965)

- LOUS, P.: Plasma levels and urinary excretion of three barbituric acids after oral administration to man. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 10, 147 (1954)
- LOUS, P.: Barbituric acid concentration in serum from patients with severe poisoning. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 10, 261 (1954)
- LUBASH, G. D., FERRARI, M. J., SCHERR, L., RUBIN, A. L.: Sedative overdosage and the role of hemodialysis. *Arch. intern. Med.* 110, 884 (1962)
- LUDMAN, P. V.: *Acta Neurol. Scand.* 1979; 60: 52
- LUKEMEYER, G. T., SOPER, H. A.: The artificial kidney. *J. Indiana Med. Ass.* 49, 647 (1956)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Editorial review. The clinical dialysis of poisons. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 9, 385 (1963)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Editorial review. The clinical dialysis of poisons. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 11, 349 (1965)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Current status of dialysis of poisons and drugs. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 15, 461 (1969)
- MANN, J. B., GINN, H. E., MATTER, B. J., SHINABERGER, J. H.: Clinical experience with lipid dialysate. *Clin. Res.* 16, 63 (1968)
- MANN, J. B., SANDBERG, D. H.: Therapy of sedative overdosage. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17, 617 (1970)
- MANTZ, J.-M., TEMPE, J.-D., JAEGER, A., KURTZ, D., LOBSTEIN, A., MACK, G.: Silence électrique cérébral de vingt-quatre heures au cours d'une intoxication massive par 10 g de pentobarbital (Hémodialyse, guérison). *Presse méd.* 79, 1243 (1971)
- MARK, L. C.: Metabolism of barbiturates in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 4, 504 (1963)
- MATTOCKS, A. M., EL-BASSIOUNI, E. A.: Peritoneal dialysis. *A Review.* *J. pharm. Sci.* 60, 1767 (1971)
- MAWER, G. E., LEE, H. A.: Value of forced diuresis in acute barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1968 II, 790
- MAXWELL, M. H., ROCKNEY, R. E., KLEEMAN, C. R., TWISS, M. R.: Peritoneal dialysis. I. Technique and applications. *J. amer. med. Ass.* 170, 917 (1959)
- MAYNERT, E. W., DAWSON, J. M.: Ethyl(3-hydroxy-1-methylbutyl) ba barbituric acids as metabolites of pentobarbital. *J. biol. Chem.* 195, 389 (1952)
- MELCHIOR, J. C., SVENSMARK, O., TROLLE, D.: Placental transfer of phenobarbitone in epileptic woman, and elimination in newborns. *Lancet* 1967 II, 860
- MENDELSON, M. M., KULAKOW, G. P.: The use of artificial kidney in barbiturate poisoning. *Klin. Med.* 42, 129 (1964)
- MILNE, M. D., SCRIBNER, B. H., CRAWFORD, M. A.: Non-ionic-diffusion and the excretion of weak acids and basis. *Amer. J. Med.* 24, 709 (1958)
- MILNE, M. D.: Potentiation of excretion of drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 809 (1964)
- MILNE, M. D.: Influence of acid-base balance of efficacy and toxicity of drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 58, 961 (1965)
- MULLAN, D., PLATTS, M., RIDGWAY, B.: Barbiturate intoxication. *Lancet* 1965 I, 705
- MURPHY, K. J.: Pyrexia and raised serum-creatinine-phosphokinase after amylobarbitone. *Lancet* 1971 I, 758
- MYSCHETZKY, A., LASSEN, N. A.: Urea-induced, osmotic diuresis and alkalization of urine in acute barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 185, 936 (1963)
- MYSCHETZKY, A.: Shortening of coma duration in narcotic poisoning. *Int. Anesth. Clin.* 4, 351 (1966)
- NAKAMOTO, S., KOLFF, W. J.: The artificial kidney for acute glutethimide (Doriden) and barbiturate poisoning. *Cleve. Clinic. Quart.* 27, 58 (1960)
- PAPPER, S., BELSKY, J. L., BLEIFER, K. H., SAXON, L., SMITH, W. P.: Effect of meperidine and secobarbital upon renal excretion of water and solute in man. *J. Lab. clin. Med.* 56, 727 (1960)
- PAVONE, L. et al.: *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 81
- PENDER, J. C., BEEBE, R. T., GARRETT, J. J., KILEY, J. E.: Emergency treatment of barbiturate intoxication with hemodialysis. *Ann. intern. Med.* 46, 997 (1957)
- PITKÄJÄRVI, T., KOOTA, K., RUOSTEENOJA, R.: Myrkytyspotilaiden hoito. Kokemuksia tehohoidon osastosta. *Duodecim* 87, 733 (1971)
- PLAA, G. L., FUJIMOTO, J. M., HINE, C. H.: Intoxication from primidone due to its biotransformation to phenobarbital. *J. amer. med. Ass.* 168, 1769 (1958)
- POGLITSCH, H., ZEICHEN, R.: Über die Anwendung der extrakorporalen Hämodialyse bei akuten Schlafmittelvergiftungen. *Wien. med. Wschr.* 115, 308 (1965)
- QUELLHORST, E., SCHELER, F.: Die Behandlung von Vergiftungen mittels Ultrafiltrations-Peritonealdialyse. In: FREY, R., HALMAGYI, M., LANG, K., OETTEL, P.: *Vergiftungen.* (Springer/Berlin, 1970)
- RALL, D. P., STABENAU, J. R., ZUBROD, C. G.: Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: general methodology and effect of pH gradients. *J. Pharmacol.* 125, 185 (1959)
- RAVENTOS, J.: The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates. *J. Pharm. Pharmacol.* 6, 217 (1954)
- RECKNAGEL, R. O.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 19, 145 (1967)
- REED, C., DRIGGS, M. F., FOOT, C. C.: Acute barbiturate intoxication: A study of 300 cases based on a physiologic system of classification of the severity of the intoxication. *Ann. intern. Med.* 37, 290 (1952)
- RENNER, E.: Die Hämodialyse bei exogenen Vergiftungen und Stoffwechselkrankheiten. *Internist* 6, 196 (1965)



- RICE, A. J., GRUHN, S. W., GIBSON, T. P., DELLE, M., DIBONA, G. F.: Effect of saline infusion on the renal excretion of secobarbital, glutethimide, meprobamate and chlordiazepoxide. *J. Lab. clin. Med.* 80, 56 (1972)
- REUTTER, F.: Zur akuten Schlafmittel-Vergiftung. *Internist* 2, 240 (1961)
- RICHARDS, R. K., TAYLOR, J. D.: Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates: A review. *Anesthesiology* 17, 414 (1956)
- ROHMANN, E., ZINN, D., KÜLZ, J.: Elektroenzephalographische Beobachtungen bei Vergiftungen im Kindesalter und deren therapeutischen Konsequenzen. *Kinderärztl. Praxis* 37, 209 (1969)
- ROQUEFEUIL, B., LEFEBVRE, F., KIENLEN, J., DUCAILLAR, J.: L'œdème aigu du poumon dans l'intoxication barbiturique. A propos de trois observations. *Poumon* 26, 971 (1970)
- RUEDY, J., CHERNECKI, W.: The use of a binding agent, polyvinylpyrrolidone, in the treatment of experimental barbiturate intoxication in rabbits. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 829 (1968)
- SCHREINER, G. E.: The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *Arch. intern. Med.* 102, 896 (1958)
- SETTER, J. G., FREEMAN, R. B., MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Factors influencing the dialysis of barbiturates. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 10, 340 (1964)
- SETTER, J. G., MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Barbiturate intoxication. Evaluation of therapy including dialysis in a large series selectively referred because of severity. *Arch. intern. Med.* 117, 224 (1966)
- SHINABERGER, J. H., MANN, J. B., MATTER, B. J., GINN, H. E.: Clinical experience with lipid dialysate. *Amer. Soc. Nephrol.* 1967 (Los Angeles) (Abstr.), p. 61
- SHONLE, H. A., KELTCH, A. K., KEMPF, G. F., SWANSON, E. E.: The question of elimination of barbituric acid derivatives in the urine with special reference to iso-amyl ethyl barbituric acid (sodium amytal) and 1-methyl-butyl ethyl barbituric acid (pento-barbital sodium). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 49, 393 (1933)
- SMITH, W. W., BERGEN, W., CONDON, J. F.: The use of the artificial kidney in the community hospital. *Ohio Med. J.* 52, 1202 (1963)
- SODI, A., RIZZO, M., DURVAL, A.: Considerazioni, sull'impiego dell'emodialisi extracorporea nel trattamento dell'intossicazione da Barbiturici. *Minerva med.* 58, 2093 (1967)
- SOEHIRING, K.: Zur Pharmakodynamik der Schlafmittel. *Med. Welt* Nr. 19, 1094 (1963)
- STOLZER, R.: Veränderungen des Hirnstrombildes unter extrakorporaler Dialyse. Inaug.-Diss., Freie Universität Berlin 1963
- SUNSHINE, I., LEONARDS, J. R.: Use of artificial kidney for removal of barbiturates in dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 86, 638 (1954)
- SWALES, J. D.: Sodium uptake in peritoneal dialysis. *Brit. med. J.* 1967 III, 345
- SPANN, W.: Tödliche Noctal-Vergiftung bei einem Kleinkinde. *Arch. Toxikol.* 15, 314 (1954/55)
- TAVES, D. R., TERRY, R., SMITH, F. A., GARDNER, D. E.: Use of fluoridated water in long-term hemodialysis. *Arch. intern. Med.* 115, 167 (1965)
- TERPLAN, M., UNGER, A. M.: Survival following massive barbiturate ingestion. *J. amer. med. Ass.* 198, 322 (1966)
- TESSLER, A. N., MORALES, P. A., HOTCHKISS, R. S.: Indications for artificial dialysis. *N. Y. St. J. Med.* 62, 1792 (1962)
- TRAUTMANN, A.: Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften (Teil 1). *Med. Klin.* 67, 1410 (1972)
- UNGER, A. M., BECKER, E. L.: The artificial kidney. The clinical use of hemodialysis. *Virginia Med. Monthly* 84, 66 (1957)
- USSING, H. H., ANDERSEN, R.: The relation between solvent drag and active transport of ions. *Proc. 3rd internat. Congr. Biochem., Brussels 1955*, p. 434
- VALENTINE, P. A.: A case of barbiturate poisoning complicated by hypothermia and treated with haemodialysis. *Med. J. Austr.* 2, 789 (1962)
- VALTIN, H.: Peritoneal dialysis. *Lancet* 1963 II, 1284
- VESTERHUS, P., JOHANNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen.* 98 (1978) 1435–1436
- WADDELL, W. J., BUTLER, T. C.: The distribution and excretion of phenobarbital. *J. clin. Invest.* 36, 1217 (1957)
- WEINER, I. M., MUDGE, G. H.: Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and bases. *Amer. J. Med.* 36, 743 (1964)
- WETZELS, E., DITTRICH, P., GURLAND, H.-J., KESSEL, M., MASSINI, M.-A.: Hämodialyse und Peritonealdialyse, p. 359 (Springer/Berlin-Heidelberg-New York, 1969)
- WHITING, E. G., BARRETT, O., INMON, T. W.: Treatment of barbiturate poisoning. The use of peritoneal dialysis. *Calif. Med.* 102, 367 (1965)
- WIETH, J. O., FUNDER, J., BRUN, C.: Dialyzable poisons: In vitro efficacy of a modified Skeggs-Leonards hemodialyzer with a comparison to clinical results. *J. Lab. clin. Med.* 64, 60 (1964)
- WIETH, J. O.: Hemodialysis in barbiturate poisoning. *Intern. Anesth. clin.* 359 (1966)
- WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, C.: *Toxikologie-Fibel* (Thieme/Stuttgart, 1971)
- WRIGHT, J. T.: The value of barbiturate estimations in the diagnosis and treatment of barbiturate intoxication. *Quart. J. Med.* 24, 95 (1955)
- YAROSLAVSKII, A., FIRSOV, N. N., KOLDAEV, A. A.: Experimental determination of the effectiveness of hemodialysis of certain drugs and toxins. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 71, 38 (1971)
- YATZIDIS, H., OREOFILOS, D., TRIANTAPHYLIDIS, D., VOUDICLARI, S., TSAPARAS, N., GAVRAS, C., STAVROULAKI, A.:

Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1965 II, 216

YATZIDIS, H.: The use of ion exchange resins and charcoal in acute barbiturate poisoning. In: (Matthew H., ed). *Acute barbiturate poisoning*. Excerpta Medica, Amsterdam 1971

YATZIDIS, H., OREOPOULOS, D., TRIANTAPHYLLIDIS, D., VOUIDICLARI, S., TSAPARAS, N., GAVRAS, C., STAVROULAKI, A.: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* II, 216 (1965)