

# **Pharmakologie GABAerger Systeme im ZNS**

## **Pharmakotherapie der Angstzustände und der Schlafstörungen**

2020

László Köles

[koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu](mailto:koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu)

[semmelweis.hu/pharmacology](http://semmelweis.hu/pharmacology)

## **Mother's little helper (Rolling Stones, 1966)**



What a drag it is getting old

"Kids are different today,, I hear every mother say

**Mother needs something today to calm her down**

And though she's not really ill, There's a little yellow pill

She goes running for the shelter of a mother's little helper

And it helps her on her way, gets her through her busy day



"Things are different today,, I hear every mother say

Cooking fresh food for a husband's just a drag

So she buys an instant cake and she burns her frozen steak

And goes running for the shelter of a mother's little helper

**And two help her on her way, get her through her busy day**

**Doctor please, some more of these, Outside the door, she took four more**

What a drag it is getting old

"Men just aren't the same today,, I hear every mother say

They just don't appreciate that you get tired

They're so hard to satisfy, **You can tranquilize your mind**

So go running for the shelter of a mother's little helper

**And four help you through the night, help to minimize your plight**

Doctor please, some more of these, Outside the door, she took four more

What a drag it is getting old

"Life's just much too hard today,, I hear every mother say

The pursuit of happiness just seems a bore

**And if you take more of those, you will get an overdose**

No more running for the shelter of a mother's little helper

They just helped you on your way, through your busy dying day



# Anxiolytische Wirkung

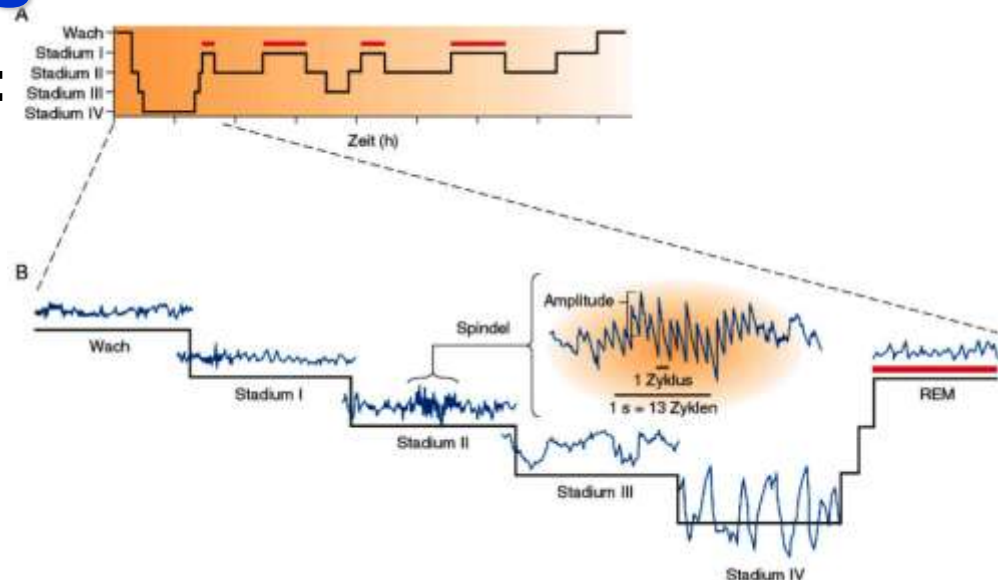
- angstlösende Wirkung (selektiv)

# Sedierung

- allgemeine beruhigende und dämpfende Wirkung (Beeinträchtigung von Reaktionsvermögen, Urteilsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Wachheitszustand)

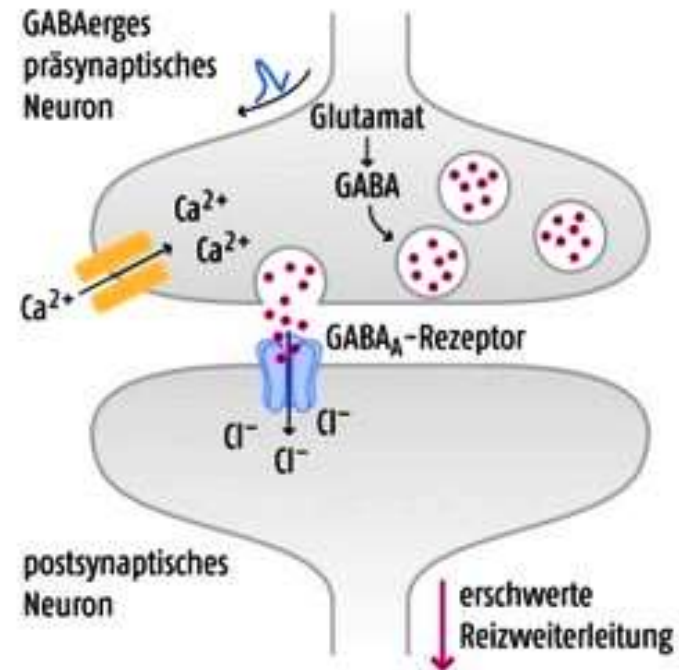
# Hypnotische Wirkung

- schlaffördernde Wirkung: (bei Ein- und Durchschlafstörungen, Früherwachen, Schlafunterbrechungen)
- Schlafregulation sollte nicht gestört werden

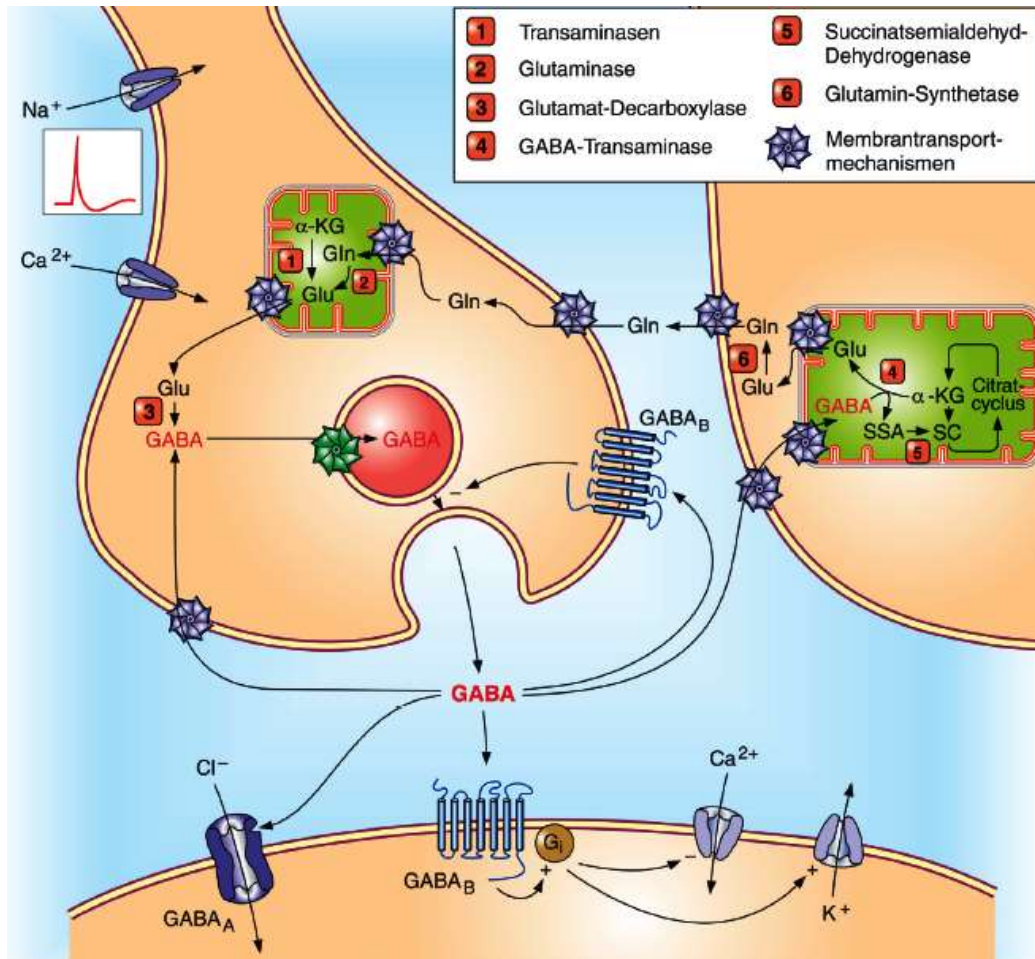


# GABAerge Neurotransmission

- **GABA – wichtigste hemmende Transmitter supraspinal im ZNS.**



# GABAerge Neurotransmission



- GABA wird aus Glutamat unter Katalyse der Glutamat-Decarboxylase Synthetisiert
- Freigesetzte GABA wird durch carriervermittelte Aufnahme inaktiviert, entweder zurück in die GABA-Axone oder in Gliazellen.
- Wiederaufgenommene GABA kann erneut vesikulär gespeichert werden. Im Übrigen wird GABA durch GABA Transaminase abgebaut.
- In Gliazellen kann sich Bildung von Glutamin anschließen, aus dem dann wieder GABA entstehen kann

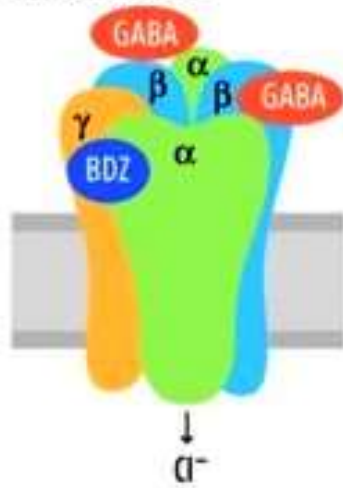
• einige Antiepileptika stimulieren presynaptisch die GABAerge Transmission: Vigabatrin und Valproat (Abbau-Hemmung), Tiagabin (Wiederaufnahme-Hemmung)

# GABA Rezeptoren

- **GABA<sub>A</sub> (ligandgesteuerte Chloridkanal)**
- **GABA<sub>B</sub> (G-protein-gekoppelt)**
- **GABA<sub>A</sub> Rezeptoren sind sehr wichtige pharmakologische Targetmoleküle (für meiste Sedativa und Hypnotika).**
- **GABA<sub>B</sub> Rezeptor-Agonist: Baclofen (Muskelrelaxanz).**

# GABA<sub>A</sub> Rezeptoren

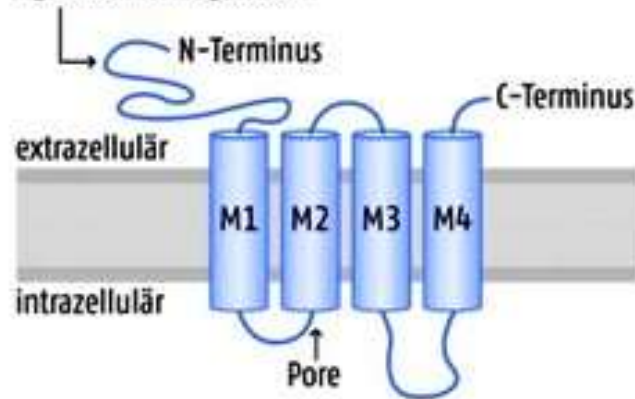
GABA<sub>A</sub>-Rezeptor



mögliche Untereinheiten:  
 $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\rho_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  
 $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$

Unterheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors

Bindungsstellen für  
Agonisten/Antagonisten



© DAZ/Hammelshie

- Muscimol ist ein Agonist, Bicucullin ist ein Antagonist an der GABA-Bindungsstelle.
- Picrotoxin ist ein Kanalblocker.
- **Benzodiazepine** und **Barbiturate** sind positive allosterische Modulatoren.



# GABA<sub>A</sub> Rezeptoren

## Zusammensetzung der Untereinheiten und die funktionelle Eigenschaften

- der Typ der  $\alpha$ -Untereinheit ist wichtig in der pharmakologischen Wirkung
  - GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit der  $\alpha_1$ -Untereinheit sind für die **sedierende und schlaffördernde Wirkung** der Benzodiazepine verantwortlich.
    - Z-Hypnotika (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon) - eine präferentielle Affinität für diesen Rezeptorsubtyp.
  - GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit der  $\alpha_2$ -Untereinheit vermitteln die **angstlösende Wirkung** der Benzodiazepine.
    - selektive  $\alpha_2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten - eine angstlösende Wirkung ohne sedierende Nebenwirkungen.
  - GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit der  $\alpha_5$ -Untereinheit (vor allem im Hippocampus) - partielle inverse Agonisten: eine Verbesserung kognitiver Defizite z.B. bei Demenzerkrankungen?



# Wirkungen der positiven allosterischen GABA-Modulatoren (dosisabhängig):

- **Anxiolytische Wirkung** (nicht völlig trennbar von **Sedierung** – bei niedrigster Dosis)
- **Hypnotische Wirkung** (mittlerer Dosisbereich)
- **Allgemeinanästhesie** (noch höhere Dosis)
- **Coma und Tod** (toxische Dosis)

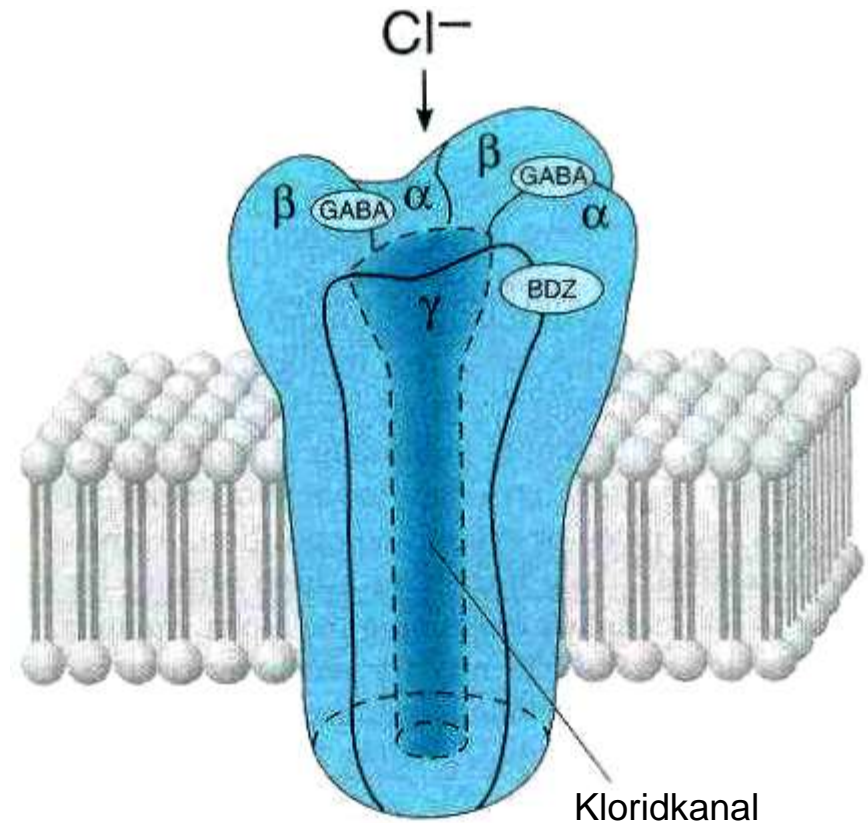
**Additive synergistische Wirkung unter GABAergen und anderen Sedativa (incl. Alkohol).**

# Weitere mögliche Wirkungen der GABAergen Sedativa-Hypnotika (nicht obligatorisch):

- **antiepileptische Wirkung**
- **zentrale Skelettmuskel-Relaxierende Wirkung**
- **Amnesie**

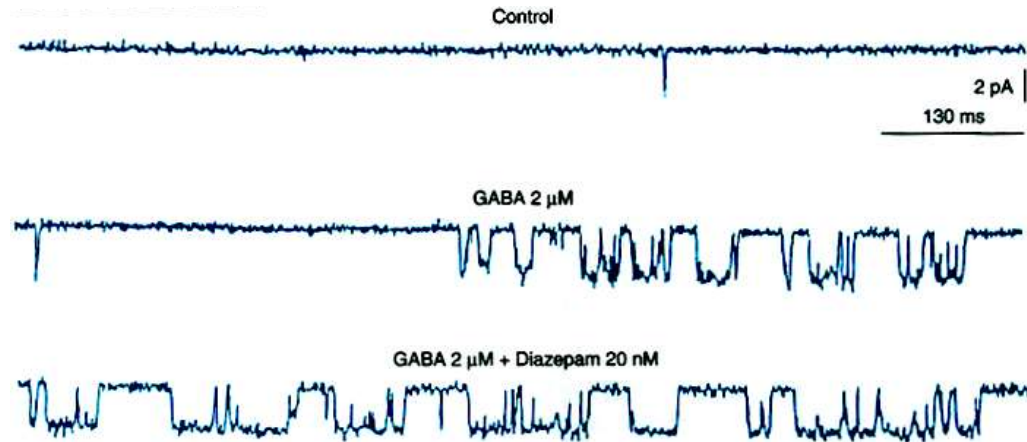
# Benzodiazepine

- Die meist verwendete Sedativa-Hypnotika.
- Eigene Bindungsstelle an GABA<sub>A</sub> Rezeptor, (BDZ Rezeptor,  $\alpha$  Untereinheit):
  - $\alpha_1$  – sedierend, schlaffördernd,
  - $\alpha_2$  - angstlösend
- Benzodiazepine fördern die GABA Bindung an eigener Bindungsstelle.

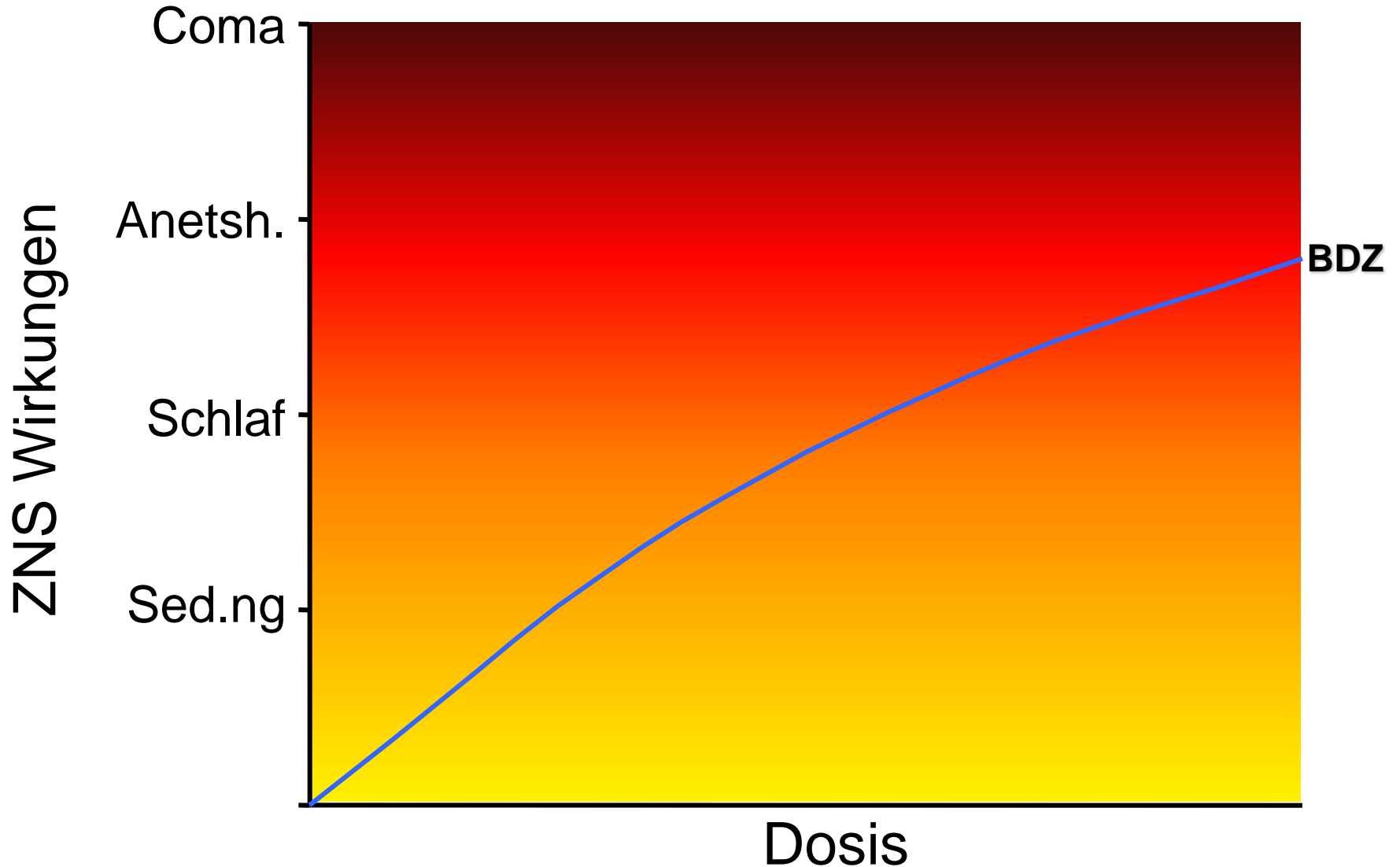


- Benzodiazepine können nicht anstelle von GABA wirken (d.h. Kloridkanal direkt öffnen), die können nur die GABA-Wirkung verstärken.

- Benzodiazepine erhöhen die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kloridkanäle (aktiviert durch GABA) – d.h. GABA bindet häufiger – verstärkte Hemmung.



# Dosis-Wirkungs-Kurve der Benzodiazepine



# BDZ Rezeptor Liganden

- **Agonisten**

- positive allosterische Modulatoren: z.B. Diazepam
- anxiolytische, sedierende, schlaffördernde usw. Wirkungen.

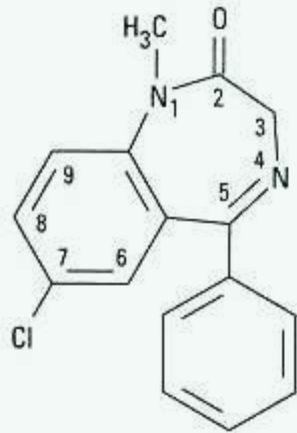
- **Neutrale Antagonisten**

- neutrale allosterische Modulatoren: Flumazenil
- besitzen die BDZ Bindungsstellen – keine Änderungen in GABA-Wirkungen – Antidot bei BDZ-Vergiftungen.

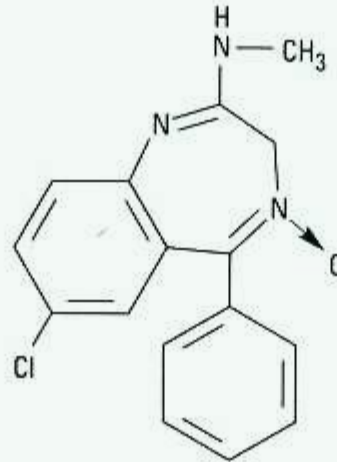
- **Inverse Agonisten**

- negative allosterische Modulatoren
- erschweren die GABA-Bindung, verursachen Angst, Panik, epileptische Anfälle.

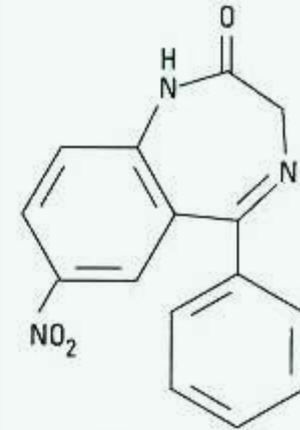
# Benzodiazepine: Chemie



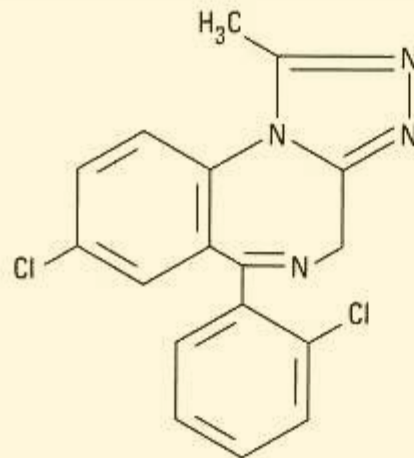
**Diazepam**



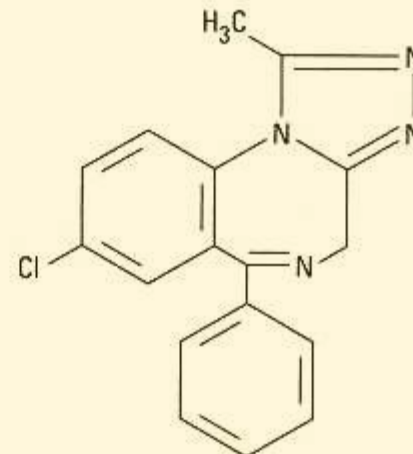
**Chlordiazepoxide**



**Nitrazepam**



**Triazolam**



**Alprazolam**

tetrazyklische  
Benzodiazepine



# Pharmakologische Wirkungen der Benzodiazepine

- anxiolytische (sedierende)
- hypnotische (nREM2 ↑, REM↓, nREM3,4↓)
- keine vollständige Narkose
- antiepileptische
- skelettmuskel-relaxierende (zentralw.)
- Amnesie

Die einzelnen Benzodiazepine unterscheiden sich vor allem in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (weniger in ihren Wirkungen).

# Die meist verwendete Benzodiazepine und ihre klinische Anwendung

**Anxiolytika (Sedativa):** Diazepam, Clonazepam, Alprazolam, Chlordiazepoxid, Oxazepam, Lorazepam, Medazepam, Chlorazepat, Clobazam, Halazepam, Prazepam

**Hypnotika:** Midazolam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Lorazepam, Flurazepam, Brotizolam, Estazolam, Quazepam, Temazepam, Lormetazepam

## Weitere Indikationen:

**Behandlung der Panikattacke:** z.B. Alprazolam, Clonazepam

**Muskelrelaxans:** z.B. Diazepam, Tetrazepam

**Antiepileptika:** z.B. akut - Diazepam, Lorazepam (Status epilepticus),  
chronisch - Clonazepam (Petit-mal)

**Premedikation vor einer Narkose:** z.B. Diazepam

**Narkoseeinleitung, TIVA:** z.B. Midazolam

**Alkoholentzug, Delirium tremens:** z.B. Diazepam

**Endoskopie (Bronchoskopie, Colonoskopie, usw.):** z.B. Diazepam, Midazolam

# Benzodiazepine: Pharmakokinetik

- Lipophilie – hohe orale Bioverfügbarkeit (>80%).
- gute Verteilung, Hirngängigkeit, Plazentagängigkeit.
- hohe Plasmaprotein-Bindung plasma proteins (>80%), ohne klinische Relevanz.
- Metabolisierung: Leber (**aktive Metabolite möglich!**)  
Ausscheidung mit der Harn.

Substanz	Halbwertszeit (St)
Midazolam	1,5-2,5 kurz
Triazolam	2-5
Oxazepam	5-15
Lorazepam	13-16
Alprazolam	12-15
Nitrazepam	18-30
Clonazepam	30-40
Chlordiazepoxid	5-30 (48-96 (Metaboliten))
Diazepam	24-48 (30-90)
Flurazepam	1,5 (30-90) lang

# Benzodiazepine: Metabolisierung

## • Diazepamtyp:

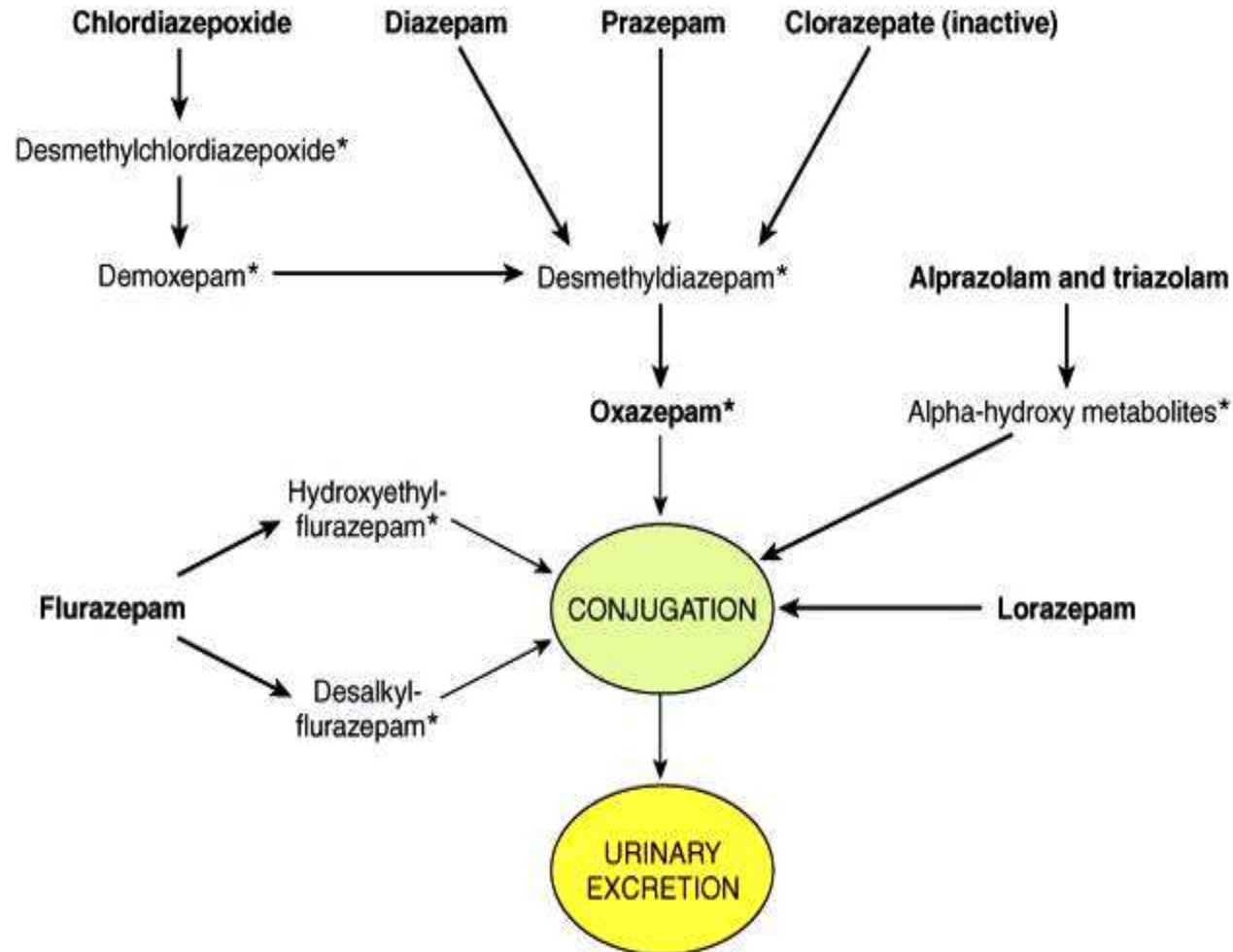
- lang wirkende (30-90 St.) aktive Metabolite, Kumulation.

## • Triazolamtyp (tetrazyklische BDZ):

- nur kurz wirkende aktive Metabolite

## • Oxazepamtyp:

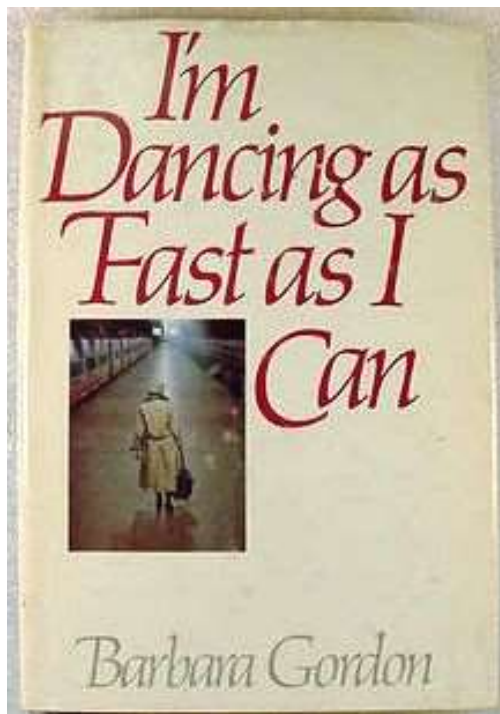
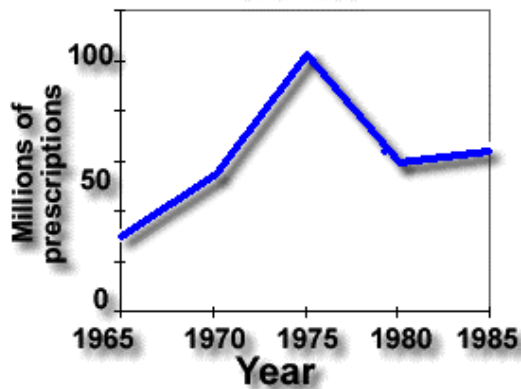
- direkt Konjugation (kein aktiver Metabolit).



# Benzodiazepine: unerwünschte Wirkungen, Problemen

- Sedierung (Wechselwirkung mit Ethanol, Sedativa) – Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens
- Überhangffekt bei Schlafmittel (am nächsten Tag Müdigkeit, Abgeschlagenheit)
- Abhängigkeitsrisiko – Entzugserscheinungen (Angst, usw.)
- Toleranzentwicklung (besonders zu antiepileptische W.)
- mnestiche Störungen: anterograde Amnesie
- ältere Patienten – Verwirrtheit (Überdosierung?), Gangunsicherheit mit Stürzen, paradoxe Wirkungen (Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit)
- Schlaf ist nicht ganz physiologisch, Rebound-Wirkungen: Insomnia, REM↑: Alpträume
- **Benzodiazepine sind doch relativ weniger gefährlich**, kardiovaskuläre Parameter, Blutdruck, Atmung sind in der Regel stabil  
Überdosierung – **Antagonist: Flumazenil**  
mit Alkohol, oder nach schnelle iv. Gabe  
– können aber lebensgefährlich sein





1979



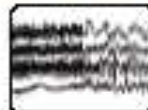
## BENZODIAZEPINE WITHDRAWAL



### High-dose withdrawal

High-dose benzodiazepine withdrawal produces signs and symptoms similar to alcohol withdrawal.

### Anxiety or Agitation, Fever and Tremor



Seizures



Hallucinations or Confusion



Poor Sleep and Nightmares

### Low-dose (therapeutic) withdrawal

Benzodiazepine withdrawal can continue for weeks and occasionally months, with low-grade symptoms.

### Depression and feeling 'beside yourself'



Anxiety



Twitching Muscles



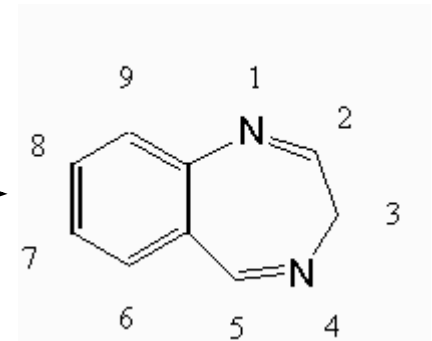
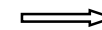
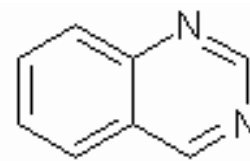
Extra-sensitive Senses: Smell, Sound, Taste, Light, and Touch.





# 1960 – Beginn der Benzodiazepin-Ära

- **Leo Sternbach**  
(1908 Österreich-Ungarn: Opatija – Abbázia – 2005 USA)
- **Studium: Krakau – 1937 Schweiz, 1940 Hoffmann-La Roche (Basel, dann 1941 USA), Jedes fünfte Roche-Patent trug den Namen Sternbach**
- **Führung des Forschungsprogramm**  
**Ziel: bessere Sedativa (1954)**
- **40 unwirksame Stoffe**
- **1956 – Projekt lahmgelegt**  
**letzte Substanz: RO 5-0690, nicht getestet**
- **nach 18 Monaten gefunden, doch getestet –**  
**sedative, hypnotische und antiepileptische**  
**Wirkungen in Tierexperimente**
- **es war Chlordiazepoxid (Librium – 1960),**  
**Diazepam (Valium – 1963)**





more accessible and communicative



That is the way Librium-treated patients are often described in the growing literature today, as psychiatrists delineate the value of this agent in helping patients gain more from psychotherapy. With Librium you can reduce anxiety, agitation and tension in patients with mild, moderate, or even severe emotional disorders and thereby make them more amenable to your therapeutic regimen.

*Consult literature and dosage information, available on request, before prescribing.*

**LIBRIUM**

LIBRIUM® Hydrochloride—  
brand of chlordiazepoxide

 **ROCHE** Division of Hoffmann-La Roche Inc.  
New York, N. Y.

reduce  
psychic tension



Valium®  
(diazepam)



ROCHE LABORATORIES  
Division of Hoffmann-La Roche Inc.,  
Nutley, N.J. 07110

Valium 1965

# Valium® (diazepam) effective at many levels of symptomatology

## Psychic level

Valium (diazepam) helps reduce the conscious burden of tension that can interfere with work efficiency and enjoyment.

## Psychosomatic level

Valium eases stress on the motor-visceral system, aiding medical management when somatic complaints are associated with emotional factors.

## Somatic level

Valium, used adjunctively with other drugs or physiotherapy, favorably affects the entire cluster of skeletal muscle spasm-related symptoms.

**Valium®**  
(diazepam)

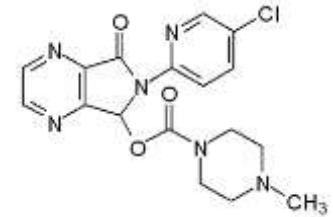
2-mg, 5-mg, 10-mg tablets  
to help relieve psychic tension  
and its somatic symptoms.

[www.decodog.com](http://www.decodog.com)

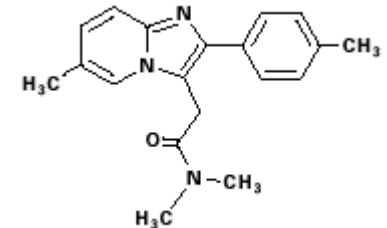
Valium 1970

# Z-Hypnotika (nicht BDZ, aber BDZ-Agonist GABAerge Hypnotika)

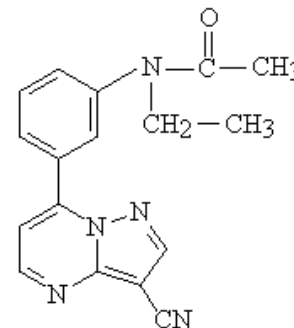
Cyclopyrrolon oderr Imidazopyridin Derivate:  
(Es)zopiclone, Zolpidem und Zaleplon



- präferentielle Affinität für BDZ-Bindungstelle an GABA<sub>A</sub> Rezeptoren mit  $\alpha_1$  Untereinheit.
- weniger ausgeprägte anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen.
- weniger Einfluss auf das Schlafmuster, weniger Toleranz und Abhängigkeit.
- Zaleplon – kurze Halbwertszeit (1 St).



- günstig bei Patienten, die Schwierigkeit haben einzuschlafen
- weniger Amnesie





# Nicht-GABAerge Hypnotika

- **Ramelteon, Tasimelteon** – MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub> Agonisten
  - Melatoninrezeptoren (Nucleus suprachiasmaticus) - Regulation des circadianen Rhythmus
  - Anwendung: Schlaf-Wach-Störung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus (z.B. Jetlag) – nur in der USA
  - kein Rebound-Insomnia oder Abhängigkeit, Entzug
  - Ramelteon – unspezifische Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen  
selten Anaphylaxie, Selbstmordgedanken bei Patienten mit Depression  
bei hohen Dosen im Tierversuch – Teratogen, Kanzerogen
  - Tasimelteon – seit 2014 in der USA
- **Suvorexant** – Orexin Antagonist (seit 2015: USA, Japan)
  - Orexin hat einen starken Einfluss auf das Schlaf/Wach-Verhalten, Orexin-Antagonisten wirken schlaffördernd
  - Narkolepsie ist verbunden mit Mutationen in dem Gen des Orexin-Rezeptors-2
  - Problemen: nicht immer wirksam, Albträume, Suizidgedanken
  - Lemborexant – in Phase II

# Nicht-GABAerge Anxiolytika

## – Serotonin und Angstlösende Therapie

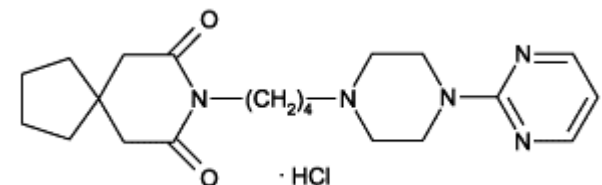
- Langsame Wirkungseintritt (1-3 Wochen)

### • SSRI

- Hauptmittel als chronische Behandlung der Panik-Attacken (z.B. Fluoxetin)

### • Buspiron

- selektiver Anxiolytikum; keine sedierende, hypnotische antiepileptische oder muskelrelaxierende Wirkung
- partieller Agonist an 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren.
- Vorteile: keine Abhängigkeit oder Entzugerscheinungen, keine Sedierung, Wechselwirkung mit Alkohol oder Sedativa.
- Nachteile: langsame Wirkungseintritt, schwach wirksam (nicht wirksam in Panik-Attacken)
- Indikation: Generalisierte Angststörung



# Medikamente mit sedierenden Nebenwirkung:

- $H_1$  Antagonisten (ältere, lipidlösliche)
- viele (vor allem die trizyklische) Antipsychotika und Antidepressiva (blockieren auch die  $H_1$  Rezeptoren)
- $\alpha_2$  Agonisten (zB. Clonidin, Dexmedetomidin)
- Opioide
- einige Antiepileptika (Vigabatrin, Topiramaten, Levetiracetam, Pregabalin)
- Scopolamin



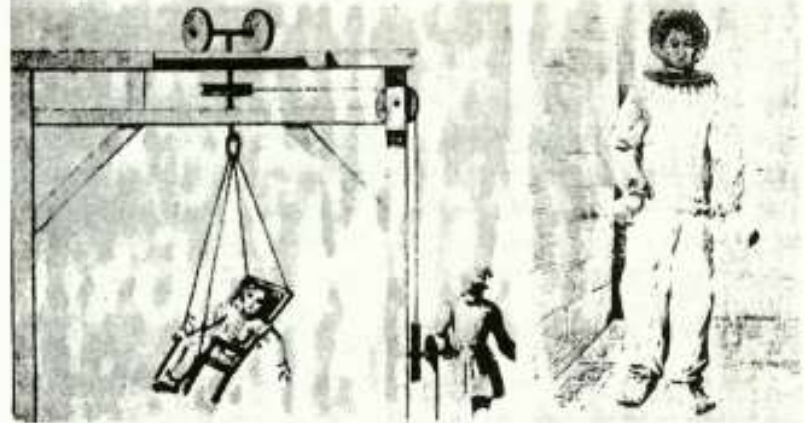
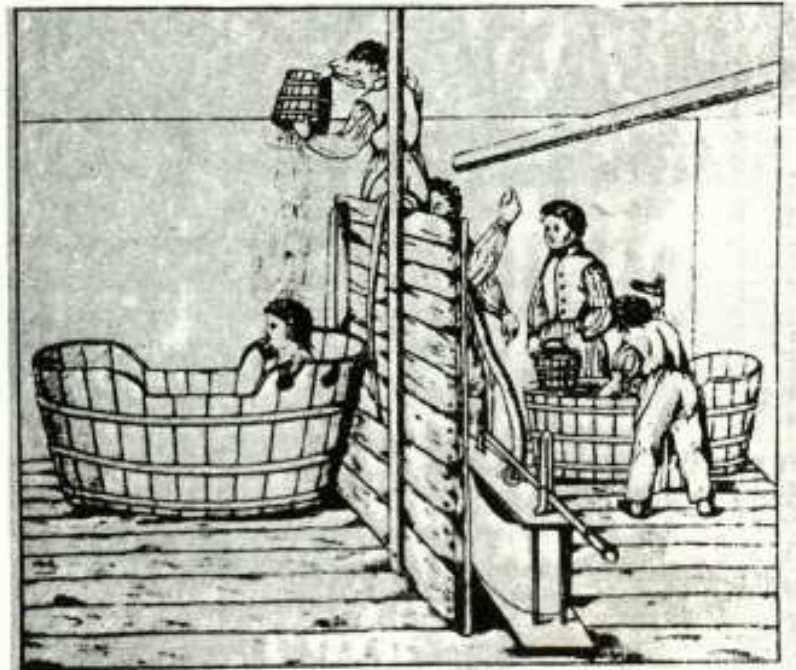
# **Die Vergangenheit**

# Geschichte der „Beruhigungsmittel“









*Drastic therapy around 1800. Fifty to a hundred pails of ice-cold water are poured on the patient. Below, left: Whirling chair capable of a hundred turns a minute. Below right: Patient wearing wire mask.*

Noach wurde der erste Ackerbauer und pflanzte einen Weinberg.  
Er trank von dem Wein, wurde davon betrunken und lag entblößt in seinem Zelt.  
(Genesis 9.20-21)







# Valeriana (seit 16. Jahrhundert)

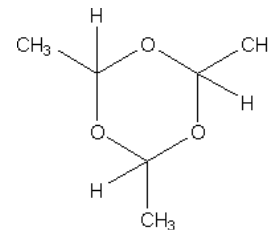
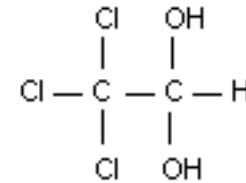


Baldrian (Valeriana)



# Beruhigungsmittel im 19. Jahrhundert – erste synthetische Stoffe

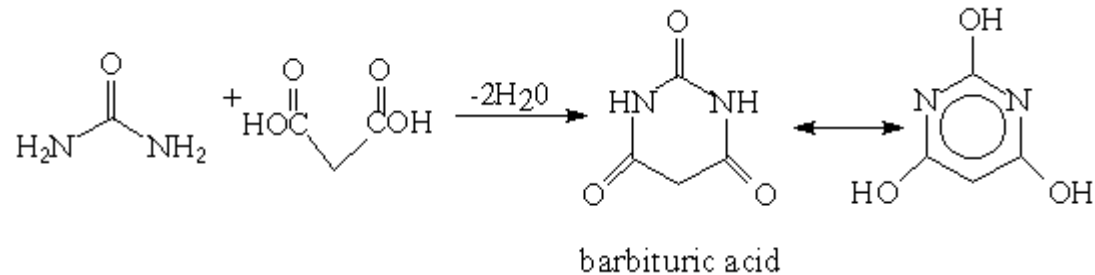
- Bromid
- Chloralhydrat (Synthese 1832,  
kl. Anwendung 1869,  
erster synthetischer Schlafmittel)
- Paraldehyd (1882 – Hypnotikum)



- Sulfonmethan (1888 – Hypnotikum)
- Urethan (Ende des 19. Jh. – Hypnotikum)



# Der Anfang der GABA-Ära: Barbiturate



- **Barbitursäure – Synthese: Adolph von Baeyer 1864**  
(benannt nach seiner Geliebten Barbara)

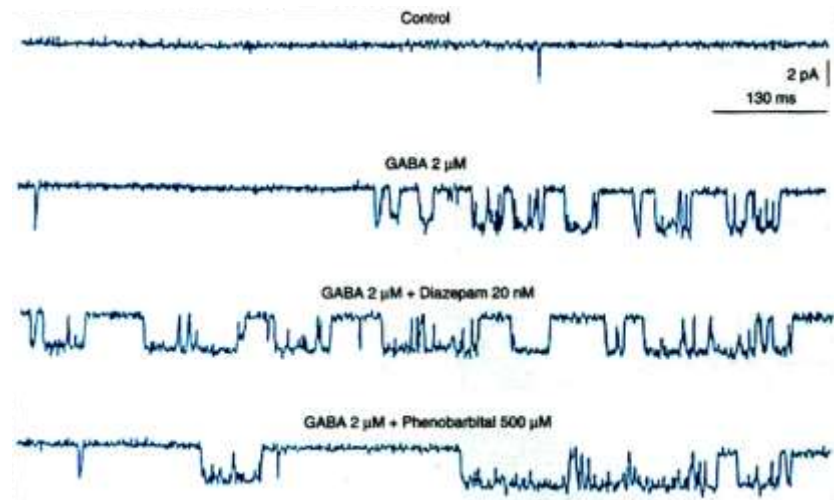
- **1903 – Emil Fischer, Joseph von Mering – erste Barbiturat im Handel: Diethylbarbitursäure (Veronal)**

**1912 – Phenobarbital**



# Barbiturate - Wirkmechanismus

- niedrig dosiert:  
**GABA-modulatorische  
Wirkung: Förderung  
der GABA Wirkung  
(Kloridkanäle länger offen)**

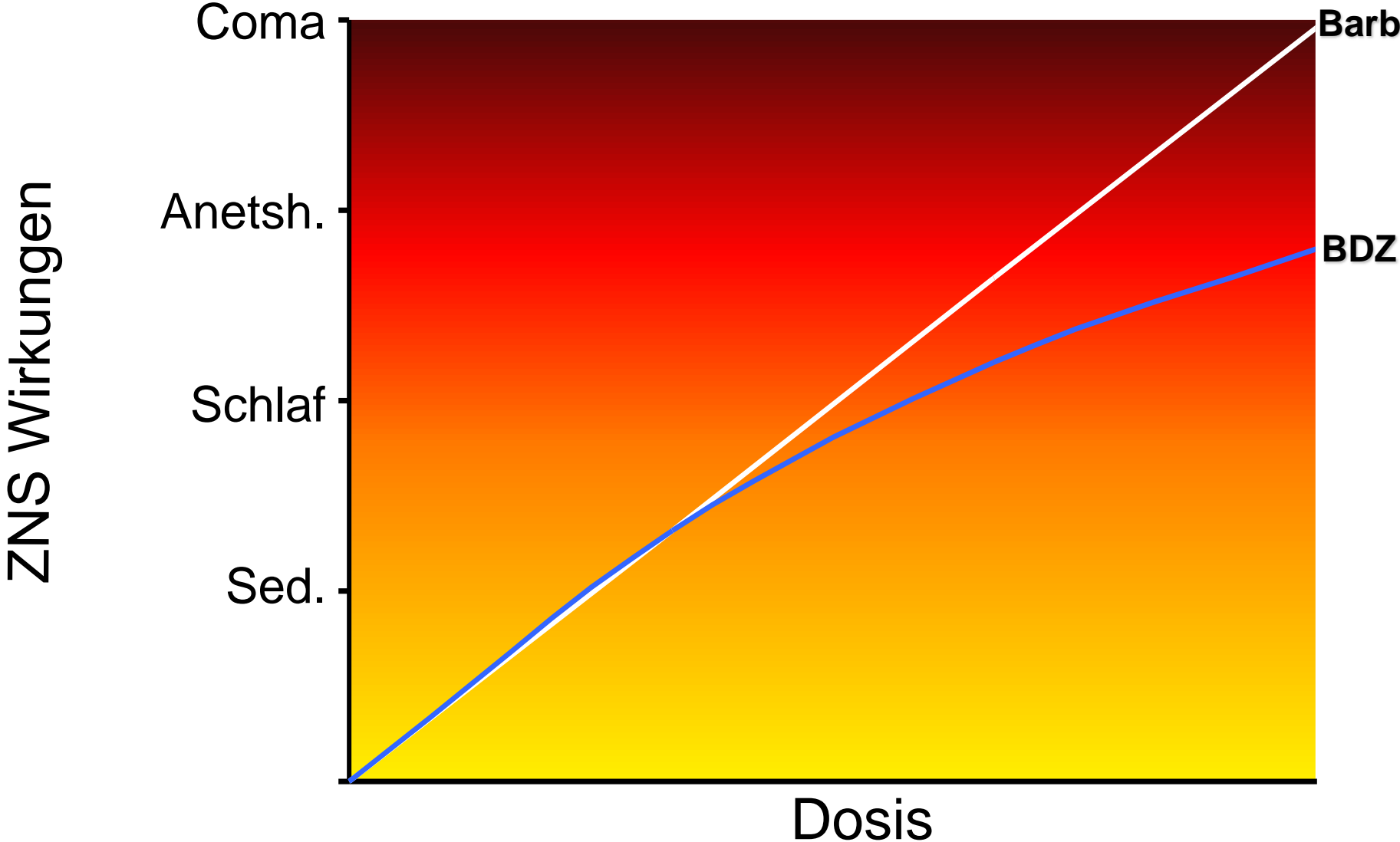


- hoch dosiert: **GABA-mimetische Wirkung – direkt (auch in Abwesenheit von GABA) Öffnung der Kloridkanäle.**
- noch höher dosiert – weitere nicht-selektive Wirkungen (Hemmung der exzytatorischen Transmission, non-synaptische Membranwirkungen).

## Folgen der Wirkungsweise:

- **Fähigkeit eine volle Narkose auszulösen**
- **tieferer ZNS-Depression – mehr gefährlich**

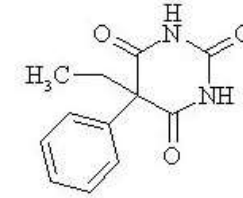
# Dosis-Wirkungs-Kurve der Benzodiazepine und Barbiturate



## Langwirkende Barbiturate:

- Phenobarbital

- als Sedativum oder Hypnotikum nicht mehr im Handel, als Reserv-Antiepileptikum immer noch verwendet



## Mittellang- und kurzwirkende Barbiturate:

- Cyclobarbital, Amobarbital
- alte Schlafmittel, nicht mehr im Handel

## Ultrakurz-wirkende Barbiturate:

- Thiopental, Methohexital

- iv. Anesthetika
- Umverteilung!



The potentiation of the central action of phenobarbital by the belladonna alkaloids (Friedberg, Arch. f. exp. P. & P. CLX, 276) renders possible attainment of desired effects with relatively small doses, thus avoiding "hang over" and other unpleasant side-actions. In contrast to galenic preparations of belladonna, such as the tincture, Belbarb has always the same proportion of the alkaloids.

**Indications:** Neuroses, migraine, functional digestive and circulatory disturbances, vomiting of pregnancy, menopausal disturbances, hypertension, etc.

**Formula:** Each tablet contains  $\frac{1}{4}$  grain phenobarbital and the three chief alkaloids, equivalent approximately to 8 minims of tincture of belladonna.

**Belbarb No. 2** has the same alkaloidal content but  $\frac{3}{4}$  grain phenobarbital per tablet.

CHARLES C. HASKELL & CO., INC., RICHMOND, VIRGINIA

the  
quieting  
hand

- in preoperative apprehension
- postoperative restlessness
- insomnia
- epilepsy
- hyperaesthesia
- vomiting of pregnancy
- sciatica
- hypertension
- psytic spasm
- neuritis



## LUMINAL<sup>®</sup> SODIUM

BRAND OF PHENOBARBITAL SODIUM

Sedative... Hypnotic... Antispasmodic

In conditions of excitement of the nervous system, as well as in certain spasmodic affections, Luminal Sodium acts as a soothing, quieting agent to tranquilize hyperexcitability or to curb convulsive paroxysms. Small doses have a pronounced sedative and antispasmodic action. Large doses are markedly hypnotic.

For **adult use**... solution of 16 mg. (1/4 grain), 32 mg. (1/2 grain) and 64 mg. (1 grain).

For **pediatric use**... solution in appropriate strength 0.32 Gm. (5 grains) to 2 cc. strength; powder 0.15 and 0.32 Gm. (2 and 5 grains) in ampuls.

*Winthrop Stearns, Inc.*  
New York, N. Y. Wholesale Only

Luminal, trademark reg. U.S. & Canada

Phenobarbital 1954



*from simple insomnia*

*to manic psychosis*

whenever a patient needs  
prompt, effective sedation...

*short-acting*  
**Nembutal®**

(Pentobarbital, Abbott)

You can achieve any degree of cerebral depression using short-acting Nembutal—usually with only about one-half the dosage of many other barbiturates. This means:

- ... less drug to be inactivated,
- ... shorter duration of effect,
- ... little tendency toward hangover.

And, of course, with short-acting Nembutal you are using a thoroughly studied sedative-hypnotic with a wide margin of safety. Hundreds of clinical reports, more than 26 years of wide medical use stand behind your Nembutal prescription.

Next time—any time—a sedative or hypnotic is indicated, consider short-acting Nembutal... a standard in barbiturate therapy. **Abbott**

Pentobarbital 1956



Whatever the indication,\*  
whatever degree of sedation desired,  
a form of Nembutal will meet the need



\*OBSTETRICS—Edwards, Reeves and Whitting, Annals.



**NEMBUTAL**® (PENTOBARBITAL, ABBOTT)

Nothing Faster, Shorter-Acting, Safer in Oral Barbiturate Therapy!

Pentobarbital 1960

because people are different

www.aceodog.com



**your obese patient needs individualized therapy**

The emotional and social pressures which intensify overeating problems may vary considerably in your obese patients. Therapeutically sound individualization of antiobesity regimens is thus not only desirable, but also simply achieved with the different forms of Ambar.

**Ambar**  
EXTENTABS<sup>®</sup> AND TABLETS  
controls over-  
weight & mood



**Ambar + 1 Extentab** provides 10-12 hours of gentle suppression of food consumption, extended-action tablet: methamphetamine hydrochloride, 10.0 mg.; phenobarbital (1 gr.), 64.8 mg.  
**Ambar + 8 Extentabs** (methamphetamine hydrochloride 10 mg., phenobarbital 1 gr.) for patients who require higher methamphetamine strength. **Ambar Tablets** for conventional dosage of extended therapy are available in two strengths only: each tablet contains methamphetamine hydrochloride, 2.82 mg.; phenobarbital 100 mg. or 212.6 mg. A. H. Robins Co., Inc., Richmond, 23C Virginia.

Metamphetamin + Phenobarbital 1959

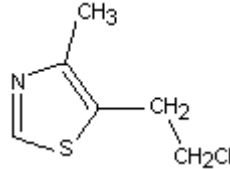
# Nachteile der Barbituraten

- **Überdosierung ist sehr gefährlich**
- **kein Antagonist**
- **Abhängigkeit, Toleranz**
- **Enzyminduktion (langwirkende B.), Interaktionen**

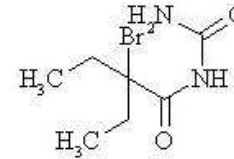


# Weitere Sedativa-Hynotika in der Barbiturat-Ära

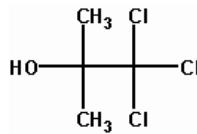
- Chlormethiazol (1938)



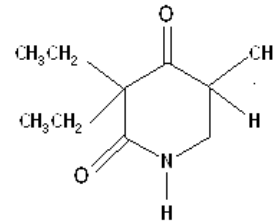
- Bromisoval, Carbroval (30's)



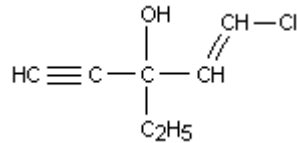
- Chlorobutanol



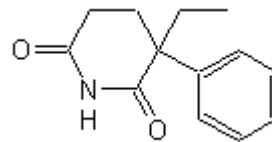
- Methypylone



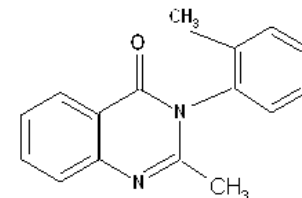
- Ethchlorvynol



- Glutethimid (1954)



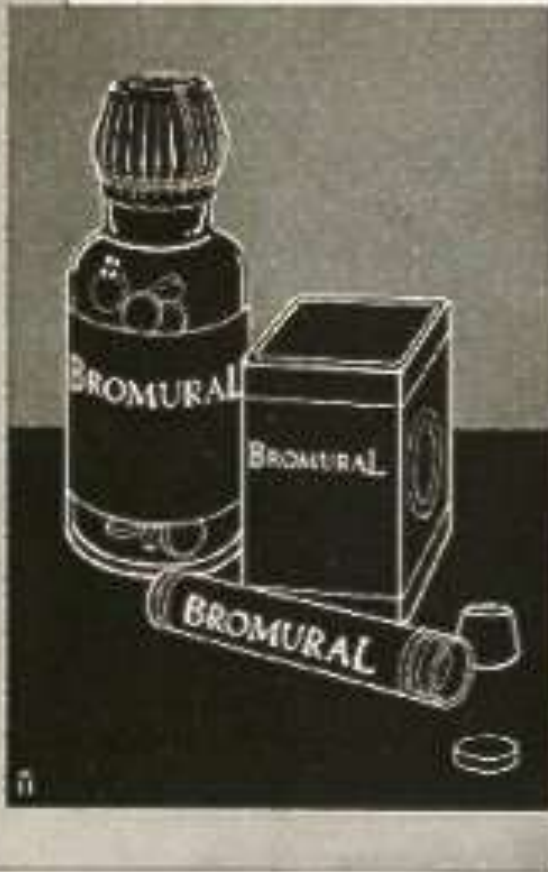
- Methaqualon (1955 – Malariaforschung - Nebenprodukt)



# Bromural

*Alphabromisovalerylcarbenide*

Council Accepted



## AS A ROUTINE SEDATIVE

in general nervous disturbances prescribe one tablet (5 grains) several times a day. As a mild and prompt hypnotic the dose is 2 to 3 tablets upon retiring or during the night. Bromural is not a barbiturate nor a bromide.

5 grain tablets and as a powder.

*Samples and literature upon request.*

**Bilhuber-Knoll Corp.,**

154 Ogden Avenue, JERSEY CITY, N. J.

*In Answering Advertisements please mention The American Journal of Surgery*

Bromisoval 1935



*Sh-hh*

# Placidyl

(ETHCHLORVYNOL, ABBOTT)

[www.docodog.com](http://www.docodog.com)

*nudges your patient to sleep*

Gentle as a lullaby, this new nonbarbiturate hypnotic brings tranquil sleep, and is useful even for those patients with liver or kidney disease. 500 mg. capsules, bottles of 100.

*Abbott*

Ethchlorvynol 1956

# why resumption of interrupted sleep is important to all your patients



12:45 a.m. Sleeping Easily



1:00 a.m. Interrupted



1:30 a.m. Rapid Resumption

Certainly Quaalude has special advantages for the patient whose sleep is interrupted. Investigators report that patients on Quaalude can be easily awakened, and that resumption of sleep is prompt and spontaneous.<sup>1,2,3</sup> But what do these observations mean for your patients whose sleep is not interrupted? They mean that when you give Quaalude your patients will not be "drugged", will not have a "doped" feeling, will not suffer from morning "hangover". Rather, awakening will be easy, with a real feeling of alertness and refreshment.<sup>1,2</sup>

These qualities of resumption and refreshment set Quaalude apart from the drugs you may be using now. Quaalude induces a natural, physiologic sleep of 6 to 8 hours. And isn't that what you want for *all* your patients who need your help to a good night's sleep? The secondary pharmacological actions of Quaalude—antitussive<sup>4</sup> and antispasmodic<sup>5</sup>—suggest that it may be especially useful in insomnias complicated by cough or gastrointestinal distress. Consult product literature for complete information.

Quaalude<sup>TM</sup>  
(methaqualone)





# GOOD NIGHT

PATIENTS SLEEP SOUNDLY with non-barbiturate Doriden—0.5 Gm. at bedtime. Onset of action is smooth and gradual (without preliminary excitation). Effect lasts 4 to 8 hours.



## Doriden<sup>®</sup>

(glutethimide CIBA)

SUPPLY: Tablets, 0.125 Gm. (white), 0.25 Gm. (white, scored), and 0.5 Gm. (white, scored).

# GOOD MORNING

PATIENTS AWAKE ALERT AND REFRESHED: Doriden is rapidly metabolized, allows restful natural slumber with little or no hangover.

C I B A SUMMIT, N. J. JANUARY

[www.fischdog.com](http://www.fischdog.com)

Glutethimide 1957

Under the relaxing influence of nonbarbiturate Doriden, insomnia patients are usually sound asleep within 30 minutes. They awake the next morning refreshed and alert. Night-time sedation with Doriden is less restricted than barbiturates because: (1) **Doriden** is usually not contraindicated in the presence of renal and hepatic disorders; (2) Doriden rarely causes pre-excitation; (3) Doriden is metabolized quickly, thus rarely produces morning "hangover." Average dose: 0.5 Gm. at bedtime. You can also prescribe Doriden in lower dosage for daytime sedation.

DORIDEN is a registered trademark of CIBA  
 SUPPLIED IN TABLETS: 0.5 Gm., 0.25 Gm. and 0.125 Gm.

**C I B A**  
 SUMMIT, N. J.

Glutethimide 1958

Mild and persuasive as a lullaby,  
nonbarbiturate Placidyl gently lulls your  
patients into refreshing slumber.  
Brief and effective.  
Prescribe it this week and see.

Abbott



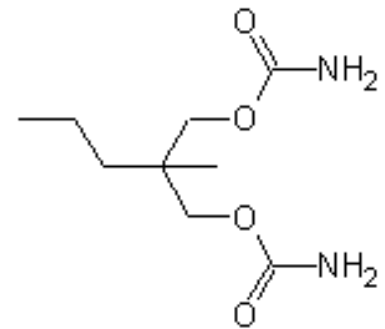
Placidyl® nudges your patient to sleep  
ethchlorvynol 497mg \*\*\*\*\*

Ethchlorvynol 1959

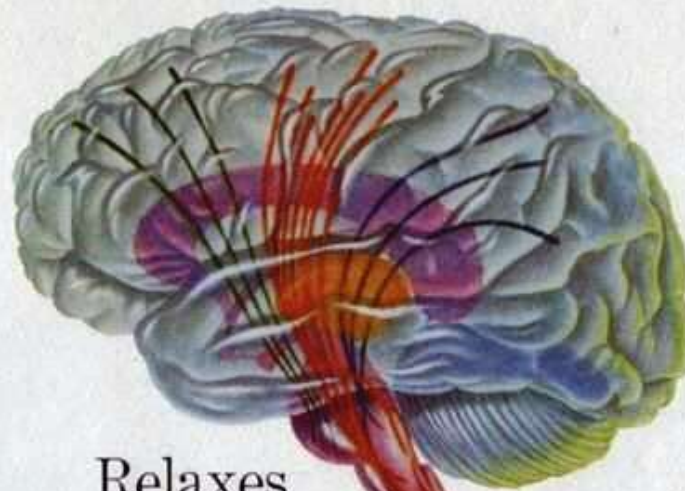
# „major and minor tranquillizers“

## Meprobamat und Chlorpromazin

- 1952 – Reserpin
- 1954 – Chlorpromazin (Nebenprodukt eines antiallergischen Forschungsprogramm), der erste Antipsychotikum (major tranquillizer)
- 1955 – Meprobamat (Frank Berger) – erste Anxiolytikum, Sedativum (minor tranquillizer)
  - Werbung: kein Barbiturat, frei von Barbiturat-Problemen
  - etwas später – „dehydrated Martini“, „happy pill“, Miltown-parties – ähnliche Problemen wie mit der Barbituraten (nur etwas besser)

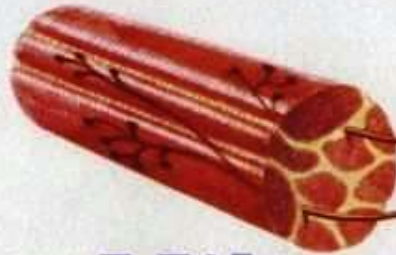






Relaxes  
both mind  
and muscle

*without  
impairing  
mental or  
physical  
efficiency*



- well suited for prolonged therapy
- well tolerated, relatively nontoxic
- no blood dyscrasias, liver toxicity, Parkinson-like syndrome or nasal stuffiness

**Miltown**

TRANQUILIZER WITH MUSCLE-RELAXANT ACTION

*For anxiety, tension  
and muscle spasm  
in everyday practice.*



*Supplied:*  
400 mg. scored tablets,  
200 mg. sugar-coated tablets.  
*Usual dosage:*  
One or two  
400 mg. tablets t.i.d.

Meprobramat 1958

Does more than curb appetite...  
also relieves the tensions of dieting



new!

# Appetrol

DEXTRAMPHETAMINE + MILTOWN®

Helps you keep your patient  
on your diet

AN EXTENSIVE SURVEY shows that in 88% of overweight persons there is an emotional basis for failure to limit food intake.® Appetrol has been formulated to help you overcome this problem and to keep your overweight patient on your diet.

THIS NEW ANORECTIC does more than give you dextro-amphetamine to curb your patient's appetite. It also gives you Miltown to relieve the tensions of dieting which undermine her will power.

IN PRESCRIBING APPETROL, you will find that your patient is relaxed and more easily managed so that she will stay on the diet you prescribe.

**Usual Dosage:** 1 or 2 tablets 3-4 times a day before meals.  
**Each tablet contains:** 1 mg. dextro-amphetamine sulfate and 400 mg. Miltown (meprobamate, Wallace).

Available: bottles of 30 and 100 tablets.

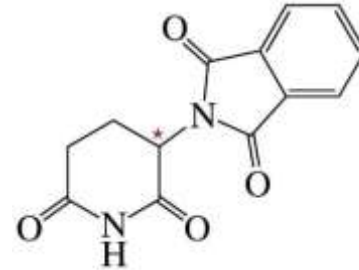
© Wallace, & Co. Group practitioners with the agent. Please read the full The Journal of Pharmaceutical Medicine, October, 1958.

 WALLACE LABORATORIES, New Brunswick, N. J.

Amphetamin + Meprobamat

# Die Monsterdroge: Thalidomid

- **Synthese - 1954 Antibiotikum-Forschungsprogramm**
- **keine antimikrobielle Wirkung, aber scheint besonders ungefährlich zu sein (Tierexperimente)**
- **Suche nach Indikation – Proben verteilt für Ärzte in Deutschland**
- **Rückmeldungen: wirkt sedierend**
- **1957 in Deutschland im Markt (und 46 weitere Länder) rezeptfrei, empfohlen vor allem für schwangere Frauen**
- **1961, Deutschland – meist verwendete Sedato-Hypnotikum**
- **1961 – Teratogene Wirkung entdeckt**







**»In der Schwangerschaft und Stillperiode steht der weibliche Organismus unter großer Belastung. Schlaflosigkeit, Unruhe und Spannungen sind beständige Klagen. Die Gabe eines Sedativums-Hypnotikums, das weder Mutter noch Kind schädigt, ist oft notwendig. Ein Arzt hat vielen Patientinnen in seiner gynäkologischen Abteilung und in seiner geburtshilflichen Praxis Contergan und Contergan-forte gegeben.«**

1958

## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

\*\*\* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Lancet 1961