

DELIRANTE TOESTANDEN TEN GEVOLGE VAN VERSLAVING AAN BARBITURATEN

door N. DE JONGH, zenuwarts

(uit het Prov. Ziekenhuis 'Duinenbosch' te Baklum, geneesh.-dir.
J. A. Buijter - Kloosterman)

Het uitgangspunt voor dit betoog werd gevormd door een ziekte-geschiedenis, waarin enkele delirante episoden in het kader van een chronische barbituratenintoxicatie opgetekend staan. De vraag rijst, of er factoren bekend zijn, welke het ontstaan van een dergelijk beeld bepalen of bevorderen. Getracht zal worden na te gaan, welke indrukken de literatuur hierover verstrekt.

Allereerst enkele farmacologische aspecten van het probleem. Een van de indelingen betreffende barbituraten is gebaseerd op het verschil in werkingsduur als slaapmiddel. Sommige preparaten, zoals soneryl en dial hebben in een therapeutische dosis een gemiddelde werkingsduur in de orde van 6-8 uur, terwijl amytal, isonal en zeker phanodorm en nembital gerekend worden tot slaapmiddelen met een kortere werkingsduur. Aan de andere kant staan veronal en luminal, die een duidelijk langduriger invloed op het cerebrum tonen. Deze verschillen in werkingsduur lopen parallel met de snelheid, waarmee de preparaten uit de bloedbaan geëlimineerd worden. Aan de hand van betrekkelijk betrouwbare, niet al te tijdrovende ultraviolet-spectrofotometrische bepalingen kan de serumconcentratie vastgesteld worden (Lous, Goldbaum, Broughton, Van Haeringen). Hieruit blijkt, dat preparaten met een korte werkingsduur relatief snel uit de bloedbaan verdwijnen, terwijl bij de langdurig werkzame preparaten een geleidelijker daling der waarden gevonden wordt. Een hoge dosering isonal bijv. zal in enkele dagen vrijwel geheel uit de bloedbaan verdwijnen, terwijl een vergelijkbare dosis luminal vele dagen later nog aantoonbaar zal zijn. Voor isonal wordt een dagelijkse daling van plm. 45 procent opgegeven, terwijl dit bedrag voor luminal 10—15 procent is.

In talrijke publikaties wordt erop gewezen, dat vooral in de abstinentie-periode na een chronische intoxicatie met barbituraten die snel geëlimineerd worden, de kans groter is op een psychose of een epileptisch insult. Hierop komen wij later uitvoerig terug.

De eliminatie zelf geschiedt voornamelijk door afbraak, koppeling, oxydatie, waarbij de lever een belangrijke rol speelt. De meeste barbituraten verlaten zodoende slechts zeer gedeeltelijk in onveranderde vorm het lichaam, en wel via de urine. Zoals bekend vormt veronal een uitzondering en komt vrijwel onaangetast in de urine. Voor luminal geeft men op, dat een kwart gedeelte als zodanig uitgescheiden wordt. De meeste an-

dere preparaten, (bijv. isonal) keren slechts voor 10 of 15 procent in de urine terug, hetgeen de waarde van de toch al minder betrouwbare kwantitatieve bepalingen in de urine niet vergroot.

Ondanks de verschillen in werkingsduur bij de preparaten, is er geen wezenlijk onderscheid in de werking zelf. Wel hangt met de eliminatie de cumulatie samen; bij de langzaam afgebroken middelen zal cumulatie sneller merkbaar zijn dan bij de andere groep.

Thans enkele aspecten van de chronische intoxicatie. Bij een voortgezet misbruik van barbituraten als slaapmiddel blijft een zekere mate van gewenning niet uit (Fraser, Pohlisch); een zeer geleidelijke toename van de dagelijkse hoeveelheid werkt het verschijnsel in de hand. Het slaapverwekkend effect loopt terug, de slaap duurt niet langer dan gemiddeld, en vaak ontstaat zelfs een slapeloosheid, welke niet meer reageert op een hernieuwde verhoging van de hoeveelheid slaapmiddelen. Terwijl het slaapverwekkend effect uitblijft, kan men constateren, dat het middel een verdovende en roesverwekkende invloed bezit. Uiteindelijk kan het slaapmiddel zelfs tot een stimulans worden; het is dan onmisbaar voor het in stand houden van een zekere mate van welbevinden.

Er zijn betrekkelijk weinig uitvoerige publikaties over deze chronische intoxicatietoestanden. Een omvangrijke studie op dit gebied is die van Pohlisch en Panse. Zij wezen op een aantal bijzonderheden, welke in de anamnese van een groot aantal verslaafden voorkwamen. Zo kwam morfinisme veelvuldig voor in de periode, welke voorafging aan het barbituraten-misbruik. Verder vonden de auteurs duidelijke verschillen tussen de groepen, welke aan veronal, en die, welke aan phanodorm verslaafd waren. In de veronalgroep namelijk werd een zeer geleidelijke toename in het misbruik gevonden, terwijl de totale dagelijkse hoeveelheid meestal niet boven de twee gram steeg; de relatief sterke cumulatie van het middel gaf een verklaring hiervoor. Veel sneller komen phanodorm-gebruikers tot grote dagelijkse hoeveelheden; in enkele weken reeds kon een sterke gewenning vastgesteld worden. Het middel bood een snellere en gemakkelijker weg naar een verslaving. Een verband werd gelegd tussen de relatief snelle eliminatie van het middel en een spoedige verslaving aan grote hoeveelheden.

Ook Wulff, Fraser e.a. stellen vast, dat over het algemeen de korter werkzame, snel geëlimineerde barbituraten de voorkeur genieten van de gebruikers. In Denemarken behoren dan ook isonal, amytal en nembutal tot de meest misbruikte barbituraten, terwijl in de U.S.A. nembutal en amytal eveneens bovenaan staan.

DELIRIA
BARBITURATEN

Wat de symptomatologie van de chronische intoxicatie betreft, nog een enkel woord. Naast bekende verschijnselen als dysartrie, ataxie, nystagmus, vertigo, hypotonie, accommodatiestoornissen, tremoren, lage peesreflexen, worden pupilverschillen in vorm en grootte, ptosis, papillitis van de n. opticus en andere neuritiden vermeld. Hoofdpijn, braken, bleekheid en zelfs kachexie komen voor. In de oudere literatuur wordt melding gemaakt van een artralgie, die na onthouding van het middel weer geheel verdwijnt. Ook dermatologische aandoeningen komen bij een chronisch gebruik voor. De psychische stoornissen zijn eveneens vele; in uitgesproken gevallen bemerkt men een roes, een ontremd gedrag; de stemming kan eufoor zijn, waarbij sommigen spreken van eufomanie (Möller); meestal echter is de stemming uiterst wankel; in het algemeen zijn oordeel en kritiek gestoord, is het bewustzijn omneveld, tonen geheugen en inprenting defecten, en zijn denken en handelen vertraagd; interesse en initiatief kunnen aanzienlijk lijden. De geïntoxiceerde kan in ernstige gevallen een bradyfrene, een demente of een gespychopathiseerde indruk maken. De chronische intoxicatie door barbituraten lijkt in menig opzicht op een alcoholintoxicatie, doch mist iets van de levendigheid van deze laatste.

Bij een deel van de chronisch geïntoxiceerden treden genoemde verschijnselen in een geringe en soms nauwelijks merkbare mate op. Doch zelfs wanneer er weinig symptomen zijn ondanks hoge doseringen, dan moet toch het op dat moment bestaande evenwicht als zeer kwetsbaar beschouwd worden; één extra dosering, hetzij door nonchalance, of door vergeetachtigheid kan tot een coma leiden met alle gevaren van dien (Pohlisch, Wulff). Ook veranderingen in de eigen tolerantie hebben invloed op het verloop, wat kan blijken tijdens een infectieziekte of een trauma. Bovendien — evenals bij alcoholisme — schijnt na verloop van tijd de tolerantie voor het middel af te kunnen nemen, met als gevolg een toeneming van de intoxicatieverschijnselen zonder duidelijk aanwijsbare redenen (Pohlisch, Panse). Meerloo sprak in dit verband van een „variabele idiosyncrasie”.

Een andere factor, die het beeld van uur tot uur doet wisselen, hangt samen met het tijdstip waarop een nieuwe hoeveelheid barbituraat geslikt wordt. In het algemeen zal de intoxicatie na de nachtrust het minst duidelijk zijn. De circulus viciosus, welke ontstaat door het gebruik van wekmiddelen, blijft verder buiten beschouwing.

Betrekkelijk zelden treden acuut psychotische toestanden op in het kader van een chronische intoxicatie; meestal is er dan sprake van een delirium, zelden van een hallucinose. Pohlisch scheidt deze deliria uitdrukkelijk van opwindingstoestanden welke

gezien worden tijdens acute intoxicatie. In het laatste geval preferiert Wieck de term 'Durchgangs-Syndrome'. De meeste handboeken noemen wel de mogelijkheid, dat gedurende een chronische vergiftiging psychotische episoden voorkomen, doch klinisch geobserveerde, gepubliceerde gevallen hebben doorgaans betrekking op deliria welke optraden na abstinentie. Wulff twijfelt sterk aan het bestaan van een intoxicatie-delier en zag uitsluitend abstinentie-deliria in de kliniek te Roskilde. Fraser, Isbell, verbonden aan het toxicologisch centrum te Lexington (U.S.A.), namen tijdens een langdurige intoxicatie van proefpersonen geen acuut psychotische beelden waar; na abstinentie zagen zij herhaaldelijk deliria optreden, en vooral convulsies. Pohlisch beschreef wel enkele intoxicatie-deliria tijdens misbruik van barbituraten, doch latere auteurs wezen erop, dat in deze gevallen tevens andere noxen in het spel waren, zoals alcohol. Niettemin beschouwen ook Pohlisch en Panse abstinentie als een belangrijke factor bij het optreden van een delier of van een epileptisch insult. Ook een plotselinge, aanzienlijke daling van de gebruikte hoeveelheid kan reeds voldoende zijn om genoemde complicaties te geven; in de latere literatuur vindt men over dit laatste punt weinig uitspraken. Vele auteurs, waaronder Pohlisch, Kalinowski, wijzen erop dat vooral na snel geëlimineerde preparaten complicaties optraden in de abstinentieperiode. Daarnaast trof men, vooral in de Amerikaanse literatuur vóór 1950, het standpunt aan, dat de kans op verslaving en abstinentie-verschijnselen bij barbituratenmisbruik te verwaarlozen klein is.

De resultaten verkregen tijdens — overigens aanvechtbare — experimenten te Lexington, bevestigden echter de vroegere ervaringen. Isbell, Fraser e.a. verwekten een chronische intoxicatietoestand bij proefpersonen, die reeds verslaafd waren of geweest waren aan barbituraten; maar ook morfinisten namen aan de proef deel. De meesten kozen het kortdurend werkzame preparaat seconal, en werden vele weken tot maanden geïntoxiceerd. Drie groepen werden onderscheiden; de eerste groep gebruikte hoge doseringen boven 1.5 gr. dag; een tweede groep kreeg hoeveelheden van 0.6-0.8 gr. dag, terwijl de derde groep minder dan 0.5 gr. dag slikte. Abrupt beëindigen van de vergiftiging gaf in de eerste groep een indrukwekkend aantal acute complicaties; niet minder dan 15 van de 19 gevallen kregen één of meer epileptische insulten, terwijl 12 een delirante fase doormaakten. In de tweede groep traden bij 2 van de 19 personen convulsies op, doch deliria werden niet gezien. Bij de derde groep werden slechts lichte algemene dervingsverschijnselen waargenomen.

Een bescheidener experiment is dat van Wulff. Acht patiënten

kregen gedurende twee weken 0.8 gr amytal per dag; abrupt weglaten van het middel gaf slechts lichte algemene klachten, doch ernstige complicaties werden niet gezien.

Vatten wij het voorgaande samen, dan vallen enkele factoren op, die de kans op genoemde complicaties lijken te vergroten: — een abrupt weglaten van het middel, terwijl ook een sterke vermindering van de hoeveelheid van betekenis kan zijn;

— een barbituraat van een type, dat snel geëlimineerd wordt;

— een chronische intoxicatie, hoewel men geen uitspraak vindt over de noodzakelijke duur hiervan; ook na een betrekkelijk kortdurende intoxicatie worden complicaties gezien;

— de grootte van de gebruikte dagelijkse hoeveelheid.

Onduidelijk blijft het verband tussen de mate van gewenning en de kans op psychotische en epileptische manifestaties.

Wulff trachtte aanvullende factoren te vinden om te verklaren, waarom de éne patiënt wel, en de andere géén ernstige abstinëntieverschijnselen ontwikkelt onder vergelijkbare omstandigheden. In een bewerking van 85 verslavingsgevallen bleek, dat bijv. het geslacht, een bepaalde leeftijdsgroep, schedeltraumata in de voorgeschiedenis, en zelfs alcoholmisbruik niet predisponerend werkten. Ook een doorgemaakte elektro-shock kuur, erfelijke belasting, oligofrenie, een bepaald type persoonlijkheidsstructuur, of een reeds bestaande psychose hadden geen duidelijke invloed in deze groep. Wel vond Wulff, dat vrouwelijke patiënten de meerderheid van zijn materiaal uitmaakten. Duidelijk was ook de vergrote kans op insulden bij personen, die bovendien leden aan epilepsie; de kans op een delirium nam echter niet toe in deze groep. Ook waren er aanwijzingen, dat de kans op een delirium toeneemt, wanneer er naast de narcomanie vóór de opname een ernstig pre-suicidaal syndroom bestaan heeft dat gevolgd werd door een tentamen suïcidi; in het delirium traden dan naast exogene symptomen sterke psychogene mechanismen naar voren, waarbij ook de duur van het geheel langer werd dan gemiddeld.

Naast de genoemde factoren moet men wel aannemen — aldus Wulff — dat er bovendien een individuele reactiewijze in het spel is, wat zich soms manifesteert in de vorm van een recidief onder vergelijkbare omstandigheden.

Nog enkele gegevens, ontleend aan het onderzoek van Wulff. In plm. 25 procent van de 85 gevallen trad een delirium op, vaak in combinatie met één of meer epileptische insulden; slechts 5 patiënten maakten uitsluitend een delirium door in de abstinentie-periode; plm. 10 procent had epileptische insulden zonder delirante verschijnselen; een kwart van de gevallen toonde alleen lichte dervingsverschijnselen; één derde deel bleef vrij van klachten. Uitsluitend na het gebruik van snel geëlimineerde

barbituraten traden ernstige verschijnselen op, doch ook wel bij samenstellingen, waarin snel-werkzame componenten voorkwamen. Na veronal- en luminalmisbruik werden geen psychotische en epileptische manifestaties gezien, al was deze groep aanzienlijk kleiner dan de anderen. Ook moet vermeld worden, dat de mate van intoxicatie bij de 85 gevallen uiteenliep; wel waren allen verslaafd aan aanzienlijke, doch uiteenlopende hoeveelheden. Een andere belangrijke bevinding (Wikler) werd door Wulff bevestigd; in het E.E.G. konden ook bij een deel van die gevallen, welke weinig of geen abstinentie-gevolgen hadden, paroxysmale afwijkingen worden geprovoceerd tijdens stroboscopia; zelden ontbreken deze bevindingen bij ernstiger beelden, ook in de gedeelten van het E.E.G., waarin géén provocatie plaatsvindt. De grootste kans op deze paroxysmale ontladingen heeft men tussen de vierde en zevende dag na het einde der intoxicatie; vaak zijn ook myoclonieën zichtbaar, tijdens en buiten de provocatie, en kunnen insulsen opgewekt worden.

Een enkele opmerking over het klinische beeld. Na een onthouding van het middel, wat meestal in de kliniek zal gebeuren, plegen eerst de intoxicatieverschijnselen af te nemen; er kan een symptoomvrij interval bestaan. Na een tot twee dagen treden lichte dervingsverschijnselen naar voren, zoals een gevoel van malaise, rusteloosheid, slapeloosheid, een behoefte aan medicijnen; tremoren, vegetatieve labiliteit, een overprikelbaarheid kunnen voorkomen in wat zwaardere gevallen, terwijl braken niet ongewoon is in deze fase. Deze verschijnselen zijn bepaald niet specifiek, doch zij behoren niet langer dan enkele dagen te duren. Een E.E.G. onderzoek in deze fase kan de organische achtergrond van de klachten verduidelijken.

Epileptische insulsen, meestal van een grand mal type, vallen in de periode tussen de vierde en de zevende dag, doch kunnen ook daarna optreden. Insulsen kunnen vóór, tijdens, en na een delirante episode plaatsvinden. Het abstinentiedelirium heeft een 'incubatietijd' van 2—8 dagen, en wordt vaak voorafgegaan door toenemende algemene verschijnselen. De totale duur van het delier varieert van één dag tot een à twee weken. Sommige auteurs (Wulff, Arentsens) wijzen erop, dat bij een langere duur ook andere dan exogene factoren in het spel zijn. Een abstinentiedelir op zichzelf beschouwd is een onspecifieke exogene reactie zonder pathognomonische kenmerken; het meest op de voorgrond staan verschijnselen als desorientatie in tijd, in plaats, wisselingen in de graad van bewustzijnsstoornis, vooral visuele hallucinaties, illusionaire vervalsingen, verhoogde suggestibiliteit, stemmingslabiliteit, onzekerheid, motorische onrust, paranöide, reacties, en nachtelijke exacerbaties. Ook een bezigheidsdelir komt wel voor.

In de met complicaties verlopende abstinentieperiode worden ook talrijke lichamelijke afwijkingen vermeld: orthostatische hypotensie, koorts, passagère albuminurie, glucosurie, myocloniën, verhoogde reflexen. Wulff wijst speciaal op een opvallend levendige naso-palpebraal reflex, die zelden zou ontbreken.

Na een min of meer scherp af te grenzen einde van de psychotische fase lijkt de patiënt in den regel geheel hersteld te zijn van de gevolgen der intoxicatie.

Mocilijker wordt het een abstinentie-delier aan barbituraten toe te schrijven, wanneer er bovendien andere middelen gebruikt werden. Broom, bromural, adaline kunnen in toxische hoeveelheden delirante beelden geven, doch over abstinentiedeliria bestaan weinig of geen gegevens in de literatuur. Ook amfetamine kan in hoge doses psychotische verschijnselen geven zonder duidelijke bewustzijnsstoornissen. Na chloral, sedormid, doriden — om enkele preparaten te noemen — worden wel abstinentie verschijnselen gezien in de vorm van een delier of een epileptisch insult. Belangrijk is een gelijktijdig voorkomend alcoholisme; de chronische intoxicatietoestanden lijken op elkaar, terwijl ook bij het delirium tremens abstinentie zeker een rol speelt. Om enkele verschillen te noemen: het delirium tremens duurt meestal korter en treedt op na een kort interval, indien dit al aantoonbaar is. Verder toont het delirium tremens meer 'a peculiar mixture of anxiety or even terror with cheerfulness and jocularity' (Mayer Gross).

Over de invloed van de verschillende barbituraten op het celmetabolisme is weinig met zekerheid bekend; ditzelfde geldt ook voor de aard der veranderingen, welke zich in de abstinentieperiode in het centrale zenuwstelsel afspelen. Wikler stelt, dat na het einde der intoxicatie een herstel optreedt via een fase met een reactieve overprikkelbaarheid. Een andere hypothese is, dat de functies van het diencefalon langzamer herstellen dan de corticale functies, hetgeen een verklaring kan zijn voor het optreden van insulten.

Sommige laboratorium-bepalingen in de abstinentiefase trekken de aandacht. Wulff noemt enkele verhoogde uroporfyrine-waarden in de urine bij 3 van de 19 onderzochte gevallen; twee van hen kregen een delier. De adreno-corticale hormonen-uitscheiding bleek tijdelijk lagere waarden te bedragen bij 3 van de 7 onderzochte patiënten; twee van hen kregen een delier. Wat de behandeling betreft: kan en moet men wat doen aan deze beelden, die meestal kort duren en een goede prognose hebben?

Enkele sterfgevallen staan opgetekend in de literatuur, doch kritieke situaties zullen ongetwijfeld frequenter geweest zijn. (Fraser, Shaver). Het was te begrijpen, dat vele therapeuten

na de experimenten te Lexington huiverig werden voor een abrupt staken van het middel. Inderdaad adviseert bijv. Goodman in 1955 een geleidelijke daling van de hoeveelheid barbituraat en koos daarvoor het middel nembutal. De dosis werd dan aanvankelijk zo hoog gehouden, dat lichte intoxicatieverschijnselen bleven bestaan; na drie tot vier weken was de ontwenningsskuur ten einde. Wulff staakt wel onmiddellijk het middel, doch geeft bij het eerste teken van een delirante onrust luminal in een dosering van 3×200 mg per dag; na afloop van het delier werd de medicatie beëindigd. Traden er convulsies op, dan werd na het tweede insult luminal toegediend tot een hoeveelheid van 300 mg per dag.

Anderen bevelen dilantine aan. (Isbell)

Wulff wijst erop, dat het moeilijk is om het effect van de therapie na te gaan, doch kreeg de indruk dat bij een actief ingrijpen de psychose bekort werd.

Ook largactil wordt aanbevolen (o.a. door Kalinowsky); sommigen twijfelen aan de invloed van het middel, daar een delirant beeld zelf grillig verloopt, en wisselend is in ernst en duur; één ongunstige reactie na largactil wordt door Wulff beschreven, waarbij tijdelijk een comateuze toestand optrad met Cheyne-Stokes ademen.

Een insuline-behandeling met kleine hoeveelheden wordt in lichtere gevallen wel toegepast.

Op een behandeling met preparaten uit de vitamine B groep wordt bepaald minder de aandacht gevestigd dan dit het geval is bij delirium tremens.

De prognose van de abstinentieverschijnselen is dus goed te noemen, evenals de prognose van de gevolgen van een langdurige verslaving. Fraser wijst erop, dat blijvende geestelijke afwijkingen in de zin van een dementering niet worden gezien; mochten er toch histopathologische veranderingen optreden, dan lijken deze reversibel of van die aard, dat er geen klinische gevolgen aantoonbaar zijn. Dit is wel de algemene opvatting in de literatuur, waarbij erop gewezen wordt dat incidenteel onverklaarde dementieën toegeschreven zijn aan een barbituraatmisbruik.

Samenvattend kan gezegd worden, dat de ervaring is dat bij een chronisch misbruik van grote hoeveelheden barbituraten een psychose kan optreden, voornamelijk na een abrupte onthouding van het middel. Meestal betreft het dan een vergiftiging met een type preparaat, dat relatief snel uit de bloedbaan geëlimineerd wordt. Daarnaast moet men een individueel reactiepatroon aannemen, daar hier ieder onder genoemde omstandigheden een dergelijk beeld ontwikkelt. Andere factoren spelen vermoedelijk

geen grote rol, te oordelen naar de ter beschikking staande gegevens. De abstinentie-psychose, meestal een delirant beeld, heeft een korte 'incubatietijd' van enkele dagen, een beperkte duur en een gunstige prognose.

Over de behandeling bestaan verschillende opvattingen; in die gevallen, waarbij zich tijdens een vroegere behandeling sterke abstinentieverschijnselen voordeden, lijkt een preventief toedienen van barbituraten voordelen te bezitten.

Literatuur

- | | |
|------------------------|--|
| Arentzen, K. | Eine klinische Studie über eine Barbitursäure-abstinenzpsychose.
<i>Acta Psych. Neurol. Scand.</i> , 1954, 29: 197—226. |
| Broughton | Acute barbiturate poisoning. <i>Lancet</i> , 1956, 181—184. |
| Fraser, Shaver | Death due to withdrawal of barbiturates.
<i>Ann. intern. Med.</i> , 1953, 1319—1325. |
| Fraser, Isbell, Wikler | Chronic barbiturate intoxication.
<i>Arch. intern. Med.</i> , 1954, 34—41. |
| Goodman, Gillman | <i>The pharmacological basis of therapeutics</i> , 1955. |
| Van Haeringen | De bepaling van barbituraten in bloed en urine.
<i>Pharmacologisch weekblad</i> , 97, 1962. |
| Isbell, Eisenman e.a. | Chronic barbiturate intoxication.
<i>Arch. Neur. Psych.</i> Chicago, 1950, 1—28. |
| Kalinowsky | Convulsion in non-epileptic patients on withdrawal of barbiturates and other drugs
<i>Arch. Neur. Psychiat. Chicago</i> , 1942, 946—956. |
| Kalinowsky Lous | <i>Somatic treatments in Psychiatry</i> . New York, 1960.
Plasma levels and urinary excretion of three barbituric acids after oral administration.
<i>Acta pharmacologica toxicol</i> , 1954, 147—165. |
| Meerloo | <i>De werking van barbituurzuurverbindingen in het bijzonder bij psychosen</i> , Amsterdam, 1932. |
| Moller | <i>Pharmakologie</i> , 1961. |
| Pohlisch, Panse | <i>Schlafmittelmisbrauch</i> , Leipzig, 1934. |
| Wieck | Durchgangs-Syndrome infolge von Vergiftungen mit Barbituraten. <i>Fortschritte Neurol. Psychiat.</i> 1962, 304—324. |
| Wikler | Electroencefalograms during cycles of addiction to barbiturates in man. <i>EEG Clin. Neurophysiology</i> , 1955, 1—13. |
| Wulff | <i>The barbiturate withdrawal syndrome</i> , Copenhagen, 1960. |