

XX.

Ueber Melliturie nach Chloralamid.

(Aus dem Neuen Allgemeinen Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf.
Abtheilung des Herrn Dr. Eisenlohr.)

Von Dr. C. Manchot.

Im Jahre 1889 führte von Mering das Chloralamid in den Arzneischatz ein, und meinte damit ein Mittel zu bieten, welches die Vorzüge des Chloralhydrats ohne dessen bedenkliche Nebenwirkungen auf die Athmung und die Circulation besitze. Die gute hypnotische Wirkung des Chloralamids wurde im Allgemeinen anerkannt, und Anfangs in der That unangenehme Nebenwirkungen kaum bemerkt. Nach den Berichten zu schliessen, wandte man es sogar mit gutem Erfolge bei uncompensirten Herzfehlern und grossen allgemeinen Schwächezuständen an¹⁾.

Kny²⁾ suchte durch Thierexperimente die Vorzüge des Chloralamids vor dem Chloralhydrat zu erhärten und kam zu dem Schlusse, dass das Chloralamid auch in tiefer Narkose die Circulation und besonders den Blutdruck nicht erheblich beeinträchtigt. Dieses günstige Verhalten führt er erstens darauf zurück, dass das Chloralamid nur langsam durch das freie Alkali des circulirenden Blutes in Chloral und Formamid gespalten

¹⁾ Vergl. die Berichte über das Chloralamid von Hagen und Hüfler (Münch. med. Wochenschr. 1889. No. 30.), E. Reichmann (Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 31), E. Peiper (Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 32), Lettow (Inaugural-Dissert. Greifswald 1889), Rabow, (Centrablatt für Nervenheilk. 1889. 15), Hagemann und Strauss (Berl. klin. Wochenschr. 1889. 33), Alt (ebendasselbst. 1889. 36), Patterson (The Lancet. 1889. p. 849), Hall White (Brit. med. Journ. 1889. p. 1326), Peabody (The Med. Record. 1889. Nov. 16), Strähm (The Lancet. 1890. Febr. 15), Genersich (Orvosi Hetilap. 1890. 14 u. 15), Näcke (Allg. Zeitschr. f. Psych.), Atkinson (Notes on new remedies. 1891. 16).

²⁾ E. Kny, Chloralformamid, ein neues Schlafmittel. Ther. Monatshefte. 1890. Aug.

werde, wodurch nur eine kleine Quantität Chloral auf einmal zur Wirkung komme. Zweitens spricht er dem Formamid, als einem Körper der NH_2 -Gruppe, erregende Wirkung auf die Gefässcentren der Medulla oblongata zu.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer experimentellen Arbeit Langgaard's¹⁾. Er fand schon bei den leichten Graden der Chloralamidwirkung eine erhebliche Abnahme in der Tiefe der Respiration, ferner eine „recht bedeutende, bei den höheren Graden der Wirkung sehr energische Erniedrigung des Blutdrucks und Abnahme der Gefässspannung“. Das sind dieselben üblen Nebenwirkungen, welche am Chloralhydrat gerügt wurden. Nur sollen sie nach Langgaard beim Chloralamid sich langsamer und allmählicher entwickeln.

Auch Liebreich²⁾ scheint nicht geneigt, dem Chloralamid einen Vorzug vor dem Chloralhydrat einzuräumen. Er bezeichnet es zwar als ein brauchbares Schlafmittel. Nach seiner Ansicht beruht jedoch die Wirksamkeit einzig und allein auf dem Chloral, das bei der Spaltung im Körper frei wird. Das Formamid betrachtet er, im Gegensatze zu Kny, als eine ganz indifferente Componente.

Im gleichen Sinne sprachen sich Mairé und Bosc³⁾ auf Grund von Thierversuchen aus: Die Wirkung des Chloralamids auf Circulation und Respiration sei qualitativ identisch mit derjenigen des Chloralhydrats, nur quantitativ geringer, entsprechend dem geringeren Gehalte an Chloral. Durch das Formamid werde jedenfalls die schädliche Wirkung des Chlorals auf das Herz nicht neutralisirt. Doch stellen die Untersuchungen von Mering's⁴⁾ die Richtigkeit dieser Ausführungen einigermaassen in Frage.

Inzwischen wurden denn auch unerwünschte Nebenwirkungen

¹⁾ Langgaard, Ueber einige neuere Schlafmittel. Ther. Monatshefte. 1889. Oct.

²⁾ O. Liebreich, Ueber Chloralsubstitutionsmittel. Ther. Monatshefte. 1889. December.

³⁾ Mairé und Bosc, Ueber die physiologische Wirkung des Chloralamids. Journ. des sociétés scientifiques. 1890. 27, 28, 29.

⁴⁾ J. v. Mering und Zuntz, Ueber die Wirkung des Chloralamids auf Kreislauf und Circulation. Ther. Monatsh. 1889. Dec.

des Chloralamids bekannt, welche durchaus den früheren Erfahrungen mit dem Chloralhydrat entsprachen.

In 4 Fällen beobachtete Umpfenbach¹⁾ nach Chloralamid Hautausschläge, wie sie in ähnlicher Art nach Chloralhydrat gesehen waren. Auch Pye-Smith²⁾ glaubt eine acute allgemeine desquamative Dermatitis, welche er bei einem mit Chloralamid behandelten Patienten auftraten sah, als spezifisches Chloralamidexanthem auffassen zu müssen. Der Umstand jedoch, dass dieses Exanthem mit starken Fiebererscheinungen von 7tägiger Dauer einherging, weist auf die Möglichkeit einer zufälligen Complication mit einer acuten Infectiouskrankheit hin. Die Nebenwirkungen des Chloralamids auf das Herz und die Circulation sind nach Robinson³⁾ sogar noch schlimmer, wie diejenigen des Chloralhydrates, während nur in 20 pCt. seiner Fälle eine annehmbare hypnotische Wirkung zu constatiren war. Besonders bei uncompensirten Herzfehlern sah Robinson nach Chloralamid höchst bedenkliche Collapszustände eintreten.

Umpfenbach⁴⁾ berichtete schliesslich über einen Fall, in welchem nach den klinischen Erscheinungen an die Möglichkeit einer tödtlichen Chloralamidvergiftung nach arzneilichen Gaben gedacht werden konnte. Doch lässt die Krankheit, welche in diesem Fall die Indication zur Anwendung gab — es handelt sich um eine vorgeschrittene Paralyse, — auch eine andere Deutung des tödtlichen Ausgangs⁵⁾ zu und auch die Section ergab keine zwingenden Gründe für die Annahme Umpfenbach's. Ausser einer starken Hyperämie des Gehirns und des Rückenmarks wurde nichts Wesentliches gefunden.

¹⁾ Umpfenbach, Zur Sulfonal- und Chloralamidtherapie. Ther. Monatsh. 1890. Febr. — Chloralamid bei Geisteskranken. Ther. Monatsh. 1890. Oct.

²⁾ Pye-Smith, Brit. med. Journ. 1890. 545.

³⁾ Robinson, Zur klinischen Würdigung des Chloralamids und des Somnals. Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 49.

⁴⁾ Umpfenbach, a. a. O.

⁵⁾ Der Kranke war nach einer 16tägigen Verabreichung von 2—4 g Chloralamid in einen Zustand starker Somnolenz und Benommenheit verfallen. Nach Aussetzen des Mittels erholte sich der Patient, um bei abermaliger Verabreichung von einem tödtlich endigenden Collaps befallen zu werden.

Weitere Mittheilungen von Belang über toxische Wirkungen des Chloralamids sind bisher meines Wissens nicht bekannt geworden, zum Theil wohl, weil dasselbe durch neuere hypnotische Mittel, vor Allem durch das Sulfonal, überhaupt mehr und mehr in den Hintergrund des Interesses gedrängt wurde.

Im Delirantenhouse des Neuen Allgemeinen Krankenhauses zu Hamburg ist das Chloralamid seit dem Herbst des Jahres 1889 dauernd eingebürgert und hat sich im Allgemeinen bei dem Delirium tremens potatorum und dem chronischen Alcoholismus besser, wie alle anderen hypnotischen Mittel bewährt. Nach dem Ausweis der Apothekenbücher sind in dieser Zeit (bis Ende Februar 1893) 22 kg verbraucht worden. Trotz dieser reichlichen Verwendung ist bei uns von gefährlichen Nebenwirkungen des Chloralamids bisher nicht viel gesehen worden. Dazu kommt noch, dass das Chloralamid in unserem Delirantenhouse in erheblich grösseren Dosen angewandt wurde, als von Robinson, Umpfenbach u. A. Während diese selten über 4 g pro die hinausgingen, sind Tagesgaben von 9 g bei Patienten unseres Delirantenhauses ein nahezu alltägliches Vorkommniss und in einzelnen Fällen sind 12 g pro die ohne Schaden gegeben worden. Freilich wurde das Mittel niemals bei uncompensirten Herzfehlern oder anderen Zuständen gegeben, bei denen bereits Herzschwäche bestand oder dringend zu befürchten war. Bestand diese Gefahr nicht, so wurde es auch bei Complicationen angewandt. In den Jahren 1890—92 sind von 519 Patienten mit uncomplicirtem und complicirtem Delirium 42 Todesfälle vorgekommen. Die aus diesen Zahlen berechnete Mortalitätsziffer von 8,09 pCt. ist erheblich geringer als diejenige, welche von Anderen für das Delirium tremens angegeben wird¹⁾. Während im Jahre 1889 von 160 Kranken noch 6 an nicht complicirtem Delirium starben, sind unter den 519 Deliranten der Jahre 1890—1892 bei consequenter Chloralamidanwendung nur noch 5 derartige Fälle vorgekommen.

Aus diesen Zahlen geht jedenfalls so viel hervor, dass die Gefahren des Chloralamids bei vorsichtiger Anwendung nicht so gross sind, wie es nach dem Berichte Robinson's hätte schei-

¹⁾ Vergl. Krukenberg, Beiträge zur Kenntniss des Delirium tremens. Zeitschr. für klin. Med. Bd. XIX. Suppl.

nen können. Uebrigens können die Fälle Robinson's nicht als reine Beobachtungen gelten, da er bei denselben Patienten abwechselnd Somnal und Chloralamid gab.

Bei den vielen Patienten, welche ich selbst im Laufe des letzten Jahres unter Chloralamidwirkung gesehen habe, konnte ich von unzweifelhaftem toxischen Einflusse desselben nur wenig beobachten. In einzelnen Fällen wurden Gefässwirkungen constatirt, bestehend in einer vorübergehenden cyanotischen Verfärbung der Haut des Gesichtes, der Hände und der Füsse und in leichten Oedemen von kurzer Dauer. Einmal kam es bei einem Deliranten, der Tags zuvor 9 g Chloralamid erhalten hatte, zur Entwicklung eines kleinfleckigen, masernähnlichen Exanthems an Rumpf und Gliedern. Dasselbe bestand ohne Fieber und war nach 24 Stunden verschwunden. Ein beendigender Abschuppungsprozess fehlte.

Collapserscheinungen, welche mit Sicherheit auf Rechnung des Chloralamids hätten gesetzt werden müssen, wurden im Allgemeinen bei unserer Anwendung des Mittels nicht bemerkt.

Bei dem einzigen Patienten jedoch, welcher im vergangenen Jahre an einem uncomplicirten Delirium starb, wurden bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung besondere Veränderungen lebenswichtiger Organe gefunden, welche nachträglich den Gedanken an eine Giftwirkung des Chloralamids nahe legten. In diesem Fall war Chloralamid in starken Dosen erheblich länger wie sonst gereicht worden.

Am 27. März 1892 wurde der 43jährige Händler J. wegen Delirium tremens im Delirantenhause eingeliefert. Nach den Angaben seiner Verwandten war er ein ausserordentlich starker Schnapstrinker. Cognak wurde als sein Lieblingsgetränk bezeichnet. Er hatte schon seit 14 Tagen mit Magenbeschwerden krank gelegen. Vor 4 Tagen war das Delirium zum Ausbruch gekommen.

Bei der Aufnahme wurde zunächst ein typisches Delirium mit ausserordentlich starkem Tremor linguae et digitorum, heftiger Muskelunruhe, völliger Verwirrtheit und lebhaften Hallucinationen schreckhaften Inhalts festgestellt. Zungenbisse waren nicht vorhanden. Die Pupillen reagirten prompt und die Reflexe waren normal. Ausserdem fand sich eine Verkürzung des Schalles über beiden Lungenspitzen mit verlängertem Expirium. Rasselgeräusche und Auswurf fehlten. Im Uebrigen war der Organbefund normal. Der Urin war frei von Eiweiss; auf Zucker ist nicht untersucht worden. Fieber war nicht vorhanden. Das Delirium zog sich in die Länge, ohne dabei an Intensität abzunehmen.

Der Kranke erhielt zunächst 6,0 g Chloralamid pro die und in den ersten drei Nächten wurde damit vorübergehend Schlaf erzielt. Von nun an versagte das Mittel, auch in grösseren Gaben (am 31. März und 1. April je 9 g).

Am 2. April nahmen Unruhe und Verwirrtheit des Patienten sogar erheblich zu.

Der Puls war wegen des heftigen Tremors und des Subsultus tendinum nicht leicht zu beurtheilen, schien etwas klein, aber regelmässig und nicht beschleunigt (78).

Am 2. April erhielt der Kranke 6 g Chloralamid (zweimal 3,0) und schlief darauf die ganze Nacht. Am Morgen des 3. April war er ziemlich ruhig und auch klarer. Es schien, als ob er sich nun ausgetobt hätte. Gegen Mittag verfiel er jedoch wieder ganz in den alten Zustand. Nachmittags zeigte er eine leichte Temperatursteigerung (37,7), ohne dass etwas Besonderes nachgewiesen werden konnte. Abends nahm die Aufregung des Patienten ganz erheblich zu. Die Augen waren verschleiert. Das Gesicht cyanotisch. Der Urin war, wie bisher, eiweissfrei. Der Puls etwas klein, aber regelmässig. Der Patient hatte im Laufe des 3. April noch 6 g Chloralamid eingenommen.

Abends um 8½ Uhr schrie der Kranke laut auf und starb innerhalb weniger Augenblicke.

Am 4. April machte ich die Section des Verstorbenen.

Sectionsprotocoll: Leiche eines mittelkräftig gebauten, etwas abgemagerten Mannes. Geringes Fettpolster. Keine Oedeme. Zahlreiche dunkelblaurothe und blaugrüne Flecken an den Unterschenkeln, den Unterarmen, den Ellenbogen und den Schultern, welche sich beim Einschnneiden als subcutane Blutungen erweisen. Im Abdomen nichts von der Regel Abweichendes. Die linke Lunge ist in grosser Ausdehnung durch Bindegewebsstränge mit der Brustwand verwachsen, die rechte Lunge ist frei. Im Herzbeutel wenige Cubikcentimeter klarer gelblicher Flüssigkeit. Das Herz ist schlaff, nicht vergrössert, der rechte Vorhof ist gefüllt mit theils speckhäutigen, theils dunkel schwarzrothen Blutgerinnseln. Die Klappen sind intact. Das Herzfleisch ist blass, schlaff, von leicht bräunlicher Farbe. Keine Muskelschwien. Coronararterien frei; ganz geringe Verfettungen in der Intima der Aorta.

In der Spitze der linken Lunge findet sich ein weissgelber käsiger Heerd von Kirschkerngrosse, von schwieligem, stark pigmentirtem Bindegewebe abgekapselt. Im Uebrigen ist die linke Lunge ödematös. In der Spitze der rechten Lunge findet sich, von schiefrig gefärbtem, derbem Bindegewebe umschlossen, ein verkreideter Heerd. Die Lungengefässe sind frei.

Die Milz ist klein, schlaff.

Die Leber, nicht erheblich vergrössert, enthält Fett.

Die Nierenkapsel ist leicht abzulösen. Die Oberfläche der Nieren ist glatt. Auf dem Schnitt ist makroskopisch keine Veränderung zu erkennen.

Magen und Darm, Nebennieren, Blase, Geschlechtstheile, ferner der Kehlkopf und seine Adnexe ergeben normalen Befund. Die Venae crurales enthalten keine Thromben.

Die Pia des Gehirns ist leicht ödematös, zeigt längs der Gefässe in mässiger Menge weisse, undurchsichtige Verdickungen.

Die Gehirngefässe und das Gehirn zeigen keinerlei krankhafte Veränderungen.

Die Section ergab also ausser einer abgeheilten beiderseitigen Spitzentuberculose nur einige der gewöhnlichen Kennzeichen des chronischen Alcoholismus, Säuerleber und chronische Leptomeningitis. Ihr im Uebrigen negativer Befund stützte die ursprüngliche Annahme, dass der Tod durch Collaps in Folge des heftigen und langwierigen Deliriums eingetreten sei.

Diese an sich plausible Auffassung wurde jedoch durch die Ergebnisse einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung erschüttert.

Die Leber bot das gewöhnliche Bild der Säuerfettleber mit beginnenden interstitiellen Veränderungen.

In den Lungen fanden sich Fettembolien der Capillaren, aber in so geringer Menge und Ausdehnung, dass sie für den plötzlichen Tod nicht verantwortlich gemacht werden konnten.

Krukenberg¹⁾ hat auf das häufige Vorkommen von Fettembolien in den Lungen von Deliranten aufmerksam gemacht und scheint geneigt, dieselben auf die vor dem Tode häufig gemachten subcutanen Campherinjectionen zu beziehen. In unserem Falle waren keine Campherinjectionen gegeben worden. Dagegen hatte der Kranke sich bei seinem Toben eine ganze Reihe von Contusionen, an den Oberarmen, den Ellenbogen und den Schienbeinen zugezogen. Die subcutanen Blutergüsse an diesen Stellen liessen erkennen, dass das subcutane Fettgewebe beschädigt und theilweise zertrümmert sei, und gaben für das Zustandekommen der Lungenembolien²⁾ eine ungezwungene Erklärung.

Auffälligere Veränderungen wurden am Herzfleisch gefunden, das in Zupfpräparaten von den verschiedenen Abschnitten untersucht wurde. In den am stärksten veränderten Partien waren die Herzmuskelfasern verbreitert, gequollen; ihre Querstreifung war zum Theil gänzlich geschwunden, zum Theil nur noch in Resten erhalten.

¹⁾ Krukenberg, a. a. O.

²⁾ Uebrigens hat auch Krukenberg bei zwei Deliranten, welche gar keine Campherinjectionen erhalten hatten, Fettembolien der Lunge gefunden.

Dafür war ihr Inneres erfüllt mit kleinen scharf umgrenzten, stark lichtbrechenden Körnern und Kugeln, von welchen sich einige auf Osmiumsäurezusatz schwärzten, während die Mehrzahl unverändert blieb. In anderen Muskelfasern war die contractile Substanz in glänzende, homogene, schollige Massen zerfallen.

Zwischen diesen veränderten Fasern lagen jedoch andere, welche ausser einer Anhäufung gelbbrauner Pigmentkörner in der Umgebung der Kerne nichts Besonderes erkennen liessen. An Schnitten, welche in Alkohol gehärtet waren, wurde das Fehlen entzündlicher, interstitieller Veränderungen festgestellt.

Auch die Nieren boten unter dem Mikroskope ein merkwürdiges Bild. Auf frischen Doppelmesserschnitten erschienen die Epithelien der Nierenrinde geschwollen und durch eine reichliche Einlagerung feinsten Körner wie bestäubt und getrübt. Diese Körner färbten sich nur zum geringen Theil mit Osmiumsäure.

An den Glomerulis und ihren Kapseln, sowie an den geraden Kanälen waren keine Veränderungen zu erkennen.

Auch an Schnitten, welche in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol gehärtet waren, liessen sich die beschriebenen Veränderungen der Rindenepithelien deutlich erkennen. Die Zellen der gewundenen Kanälchen erschienen trübe, ihre Zellgrenzen vielfach verwischt.

Ihre gegen das Lumen des Harnkanälchens gerichteten Flächen sahen vielfach zerklüftet aus; an einzelnen Stellen hatten sich Bruchtheile abgelöst und lagen als kernlose Massen im Lumen. Es stellte sich ferner heraus, dass ein Theil der Kerne dieser Epithelien das Vermögen eingebüsst hatte, sich mit Kernfärbemitteln (Böhmer'sches Hämatoxylin) zu tingiren. Dieselben mussten also als nekrotisch betrachtet werden. Doch waren diese Kernnekrosen nur in mässiger Zahl nachzuweisen.

In den geraden Harnkanälchen, deren Epithel durchaus unversehrt war, lagen zahlreiche hyaline Cylinder. Das Gefässsystem der Niere war stark mit Blut gefüllt. Zu Blutungen war es nirgends gekommen.

Es fehlten alle entzündlichen Veränderungen.

Die Glomeruli und ihre Kapseln boten, wie schon erwähnt, ein durchaus normales Ansehen. Die Nierenkapsel war nicht

verdickt. Nirgends waren kleinzellige Infiltrationsheerde oder ältere bindegewebige Narben anzutreffen, welche sonst ein nahezu regelmässiger Befund in den Nieren von Alkoholikern sind.

Dieses Fehlen der entzündlichen Erscheinungen, welche sonst unter dem Einflusse des chronischen Alcoholismus entstehen, giebt den beschriebenen Veränderungen des Nierenepithels eine besondere Bedeutung.

Es geht daraus hervor, dass dieselben degenerativer, nicht entzündlicher Natur sind. Das Zustandekommen dieser Degeneration wird durch den chronischen Alcoholismus nicht erklärt. Auch degenerative Veränderungen des Herzfleisches, wie sie in diesem Falle gefunden wurden, sind als Folgezustand der chronischen Alkoholvergiftung nicht bekannt. Dagegen erinnern die Befunde an Herz und Nieren an die destructive Nachwirkung anderer chlorhaltiger, narkotischer Gifte auf die Organe.

Die Veränderungen, welche E. Fränkel¹⁾ als Nachwirkung des Chloroforms auf die menschlichen Organe nachgewiesen hat, sind, abgesehen von einigen Besonderheiten, nur durch ihre stärkere Intensität, nicht im Wesen von dem Befunde in dem beschriebenen Falle verschieden.

Und ähnliche Degenerationen sind bei Thieren von Wolff²⁾ und Cavazzani³⁾ unter dem Einflusse des Chloralhydrates gefunden, dessen pharmakologische Wirkung mit derjenigen des Chloralamids nahe verwandt, wenn nicht identisch ist.

Eine an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit spricht also dafür, dass die degenerativen Prozesse in Herz und Nieren in diesem Falle als Chloralamidwirkung zu betrachten sind. Doch bleibt noch zu entscheiden, ob dieselben den tödtlichen Ausgang herbeigeführt haben, ob es sich also um eine tödtliche Chloralamidvergiftung handelte.

Ein sicheres Urtheil wird in dieser Frage kaum abgegeben werden können.

¹⁾ E. Fränkel, Ueber anatomische Veränderungen durch Chloroformnachwirkung beim Menschen. Dieses Archiv. Bd. 127. — Ueber Chloroformnachwirkung beim Menschen. Dieses Archiv. Bd. 129.

²⁾ Wolff, Ueber fettige Entartung der Organe nach längerem Gebrauch von Chloralhydrat. Bonn. Inaug.-Diss.

³⁾ Cavazzani, Azione del cloralio sui reni. Rif. med. VII. 1891.

Ohne Zweifel kann ein Delirium von der Länge und Intensität wie hier allein zum Tode führen.

Andererseits ist es wahrscheinlich, dass der durch ein heftiges Delirium geschwächte Organismus der Giftwirkung des Chloralamids einen geringen Widerstand entgegenzusetzen hat.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die thatsächlich nachgewiesenen, durch das Chloralamid herbeigeführten Veränderungen an Herz und Nieren genügt haben, um in dem erschöpften Organismus den tödtlichen Collaps auszulösen.

Der thatsächliche Nachweis von Gewebsveränderungen lebenswichtiger Organe durch das Chloralamid giebt die eindringliche Warnung, bei lang anhaltenden, den Organismus schwächenden Aufregungszuständen mit der Anwendung desselben möglichst vorsichtig zu sein. Doch wird man deshalb auf das Mittel nicht verzichten müssen. Denn durch die mitgetheilten statistischen Angaben über die hier bei der Anwendung des Chloralamids gemachten Erfahrungen wird bezeugt, dass diese Nebenwirkungen eine besondere Ausnahme darstellen.

Eine weitere Frage ist die, ob es irgendwelche klinischen Symptome giebt, welche eine toxische Chloralamidwirkung rechtzeitig erkennen lassen.

In dem beschriebenen Falle war vor der Autopsie an die Möglichkeit einer solchen gar nicht gedacht worden, da Herz und Nieren normal zu arbeiten schienen und auch sonst, etwa von Seiten der Athmung oder des Gefässsystems, kein Symptom bemerkt wurde, das die Gefahr hätte erkennen lassen.

Doch war es denkbar, dass hier noch manches übersehen sein konnte. Vor Allem der Einfluss des Chloralamids auf den Stoffwechsel und die Stoffwechselprodukte im Harn waren, wie in anderen Fällen, so auch in diesem nicht genügend untersucht worden. Ich habe daher durch ein Jahr hindurch eingehende Untersuchungen über den Chloralamidharn gemacht, um festzustellen, ob nicht abnorme Bestandtheile durch das Chloralamid hervorgerufene Störungen des Stoffwechsels aufdecken würden.

Bisher sind nur wenige Beobachtungen über den Chloralamidharn bekannt geworden.

Hagemann und Strauss¹⁾ fanden bei regelmässigen Unter-

¹⁾ a. a. O.

suchungen des Harns ihrer mit Chloralamid behandelten Fälle niemals etwas Abnormes.

Auch Alt (a. a. O.) hat nichts Auffälliges im Chloralamidharn gefunden.

Eingehendere Mittheilungen verdanken wir Gordon¹⁾. Auf Grund zahlreicher Versuche kam er zu dem Ergebniss, dass die Harnstoffausscheidung nach kleinen Chloralamidgaben (0,3—0,6 g) vergrössert, nach grossen (2—3 g) dagegen vermindert werde.

Bei beiden fand er eine verminderte Ausscheidung von Phosphaten. Die Urinmenge wurde durch kleine Gaben nicht wesentlich beeinflusst; bei grösseren trat dagegen eine Verminderung der Menge ein.

Farbe, Geruch und die normale, saure Reaction des Harnes wurden nicht verändert.

Albumen konnte in keinem Falle nachgewiesen werden.

Im Harn unserer Deliranten, welche Chloralamid erhalten hatten, wurde oft Eiweiss und nicht selten in beträchtlicher Menge gefunden. Es entzieht sich jedoch der Beurtheilung, ob und wie weit diese Albuminurie durch Chloralamid mitbedingt war, da das Delirium tremens schon an sich sehr häufig, nach Krukenberg in 52 pCt. der Fälle eine vorübergehende Albuminurie zur Folge hat. In dem Fall von Chloralamidvergiftung, über welchen oben berichtet ist, wurde kein Albumen bemerkt.

Bei Kaninchen, welche kräftige Dosen Chloralamid (1,0 und mehr) erhalten hatten, fand ich in der Mehrzahl der Fälle geringe Mengen Eiweiss im Harn. Wurde Chloralamid längere Zeit hindurch injicirt, so konnte ich mehrfach die Entwicklung einer mit minimalen Spuren beginnenden, allmählich stärker werdenden Albuminurie verfolgen.

In einem Falle dieser Art war die Albuminurie am letzten Tage vor dem Tode bis 3 pro mille angestiegen (bestimmt mit dem Esbach'schen Albuminometer). In einem anderen stellte sich mit der zunehmenden Albuminurie ein intensives Oedem der Genitalien ein.

Merkwürdiger Weise scheint der Chloralamidharn bisher noch nicht auf reducirende Substanzen eingehend geprüft zu sein.

¹⁾ J. Gordon, A contribution to the study of chloralamide. Brit. med. Journ. 1891. Mai 16.

Nur Kny (a. a. O.) erwähnt in einer beiläufigen Fussnote, dass er im Harn eines Hundes, welcher 12 g Chloralamid erhalten hatte, Urochloralsäure in grosser Menge nachgewiesen habe.

Auf Traubenzuckergehalt ist bisher, nach den vorliegenden Berichten zu schliessen, nicht untersucht worden.

Mir schien es der Mühe werth, diese Lücke auszufüllen. Denn über reducirende Substanzen im Chloralhydratharn hat sich eine interessante, vorläufig abgeschlossene Controverse abgespielt. Da dem Chloralamid analoge chemische und toxische Wirkungen wie dem Chloralhydrat zugeschrieben werden, so musste es lohnend sein, auch in dieser Beziehung den Chloralamidharn mit dem Chloralhydratharn zu vergleichen. Im Jahre 1874 hatten nemlich Feltz und Ritter¹⁾ im Chloralharn in zwei Fällen das Auftreten von Zucker beobachtet, und zwar bei Hunden, welche das Mittel in starker Lösung direct in die Venen eingespritzt bekommen hatten.

Sie wiesen den Zucker nach durch die Reduction von Kupferhydrat zu Kupferoxydul, durch die Bräunung des mit Kalilauge erhitzten Urins, vor Allem aber durch die alkoholische Hefegährung.

Im Jahre 1876 berichtet Levinstein²⁾ über einen Fall, wo in selbstmörderischer Absicht 20—24 g Chloralhydrat auf einmal genommen waren. Levinstein fand einen Urin, welcher schwefelsaures Kupfer löste, und beim Erwärmen reducirte und der nach Zusatz von Alkalien und Wismut sich beim Erwärmen schwärzte. Die polarimetrische Untersuchung ergab eine Rechtsdrehung der Polarisationsebene um 1,9 und die Gährungsprobe deckte die Anwesenheit einer stark gärenden Substanz auf. Auf Grund dieser Proben nahm Levinstein eine toxische Melliturie an; dieselbe dauerte 3 Tage lang. Erst am 4. Tage nach der Vergiftung war der Harn frei von Zucker.

Die Befunde von Feltz, Ritter und Levinstein wurden durch von Mering und Musculus³⁾ in Frage gestellt. Diese

¹⁾ Feltz und Ritter, De l'action du chloral sur le sang. Compt. rend. T. 79. p. 324.

²⁾ Levinstein, Zur Pathologie der acuten Morphium- und acuten Chloralvergiftungen. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 27.

³⁾ v. Mering und Musculus, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. VIII. 1875. S. 663.

Forscher bestreiten das Vorkommen von Traubenzucker im Chloralharn, da ihre Gährungsproben stets negativ ausfielen. Sie wiesen dagegen im Chloralharn die Anwesenheit einer linksdrehenden Säure, der Urochloralsäure¹⁾ nach; in Form dieser Säure verlässt der grösste Theil des eingeführten Chloralhydrats den Organismus.

Diese Säure hat durch ihre reducirenden Eigenschaften in ihren Reactionen eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Traubenzucker. Wie der letztere bräunt sie sich beim Kochen mit Kalilauge.

Eine Bestätigung dieser Angaben sprechen die Untersuchungen Eckhard's²⁾ aus. Auch er bestreitet auf Grund eingehender Versuche das Vorkommen von Zucker im Chloralharn. Das Fehlen des Zuckers im Chloralharn ist für ihn sogar die Grundlage einer Reihe von Thierversuchen, welche zeigen sollen, dass die Chloralnarkose das Zustandekommen der Melliturie nach der Piquüre verhindert und dass der Zuckergehalt im Harn von Thieren, welche den Zuckerstich erhalten hatten, auf Chloral-injectionen schneller wie sonst schwindet. Daher empfiehlt Eckhard das Chloral geradezu als ein Heilmittel gegen den Diabetes mellitus und berichtet über einen Fall, in welchem die Menge und der Zuckergehalt des Harnes unter Chloralgebrauch erheblich abnahmen.

Seitdem gilt die Angabe, dass bei Chloralvergiftung Zucker im Harn auftrete, für nicht bestätigt, irrig³⁾ und es schien, dass die früheren Beobachter sich durch die reducirenden Eigenschaften der Urochloralsäure hätten täuschen lassen. Als dann das dem Chloralhydrat nahe verwandte Chloralamid in Anwendung kam, durfte man bei ihm die gleiche Wirkung auf den Harn voraussetzen.

Auffälliger Weise jedoch haben meine Untersuchungen des Chloralamidharns zu einem abweichenden Ergebniss geführt.

¹⁾ Vergl. auch Külz, Ueber Urochloralsäure und Urobutylchloralsäure. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. No. 19. Pflüger's Archiv. 1882. XXVIII. S. 506. — Bornträger, Ueber die Entstehung der Urochloralsäure und die Beschaffenheit des Chloralharnes. Marburg 1879.

²⁾ Eckhard, Ueber den Einfluss des Chloralhydrates auf gewisse experimentell zu erzeugende Diabetesformen. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie. 1880.

³⁾ Harnack, Arzneimittellehre. S. 595. 1883.

Ich fand, dass nach Chloralamid beim Menschen schon nach arzneilichen Gaben Traubenzucker im Harn vorkommt.

Den sicheren Nachweis des Traubenzuckers führte ich in erster Linie durch die Gährungsprobe; dieselbe wurde stets mit den bekannten Vorsichtsmaassregeln ausgeführt.

Ein mit Wasser und Hefe beschicktes Controlröhrchen stellte fest, dass die Hefe selbst von gährungsfähigen Stoffen frei war, und ein anderes mit Traubenzuckerlösung und Hefe gefülltes sicherte ihre Wirksamkeit.

Ausserdem kochte ich regelmässig den Harn gründlich, bevor ich die Gährungsprobe anstellte, um mich vor Täuschungen durch absorbirte Luft zu bewahren.

Bei einer Temperatur von 24—30° begann die Gährung der zuckerhaltigen Harne rasch und hatte meist schon nach 2—3 Stunden zu einer beträchtlichen Gasansammlung geführt.

Nach 12 Stunden war in einer Reihe von Fällen die ganze Flüssigkeitssäule der Gährungsröhrchen durch Gas verdrängt.

Proben, welche innerhalb der ersten 12 Stunden kein sicheres Resultat ergeben hatten, wurden nicht als positiv gerechnet. Denn bei längerem Zuwarten erhielt ich auch in den Controlproben (Hefe mit Wasser) eine geringe Gasentwicklung, welche auf die bekannte Selbstgährung der Hefe bezogen werden muss.

Zur weiteren Sicherung meines Befundes untersuchte ich auch die wesentlichen Gährungsprodukte.

Das bei der Gährung entstandene Gas wurde durch Kalilauge absorbirt, welche mittelst einer gebogenen Pipette in den geschlossenen Schenkel des Gährungsröhrchens gebracht wurde.

Wurde das Gas durch Barytwasser hindurchgeleitet, so entstand ein weisser Niederschlag von kohlensaurem Baryt. Damit ist festgestellt, dass es sich um Kohlensäure handelt.

Ferner konnte in dem ausgegohrenen Harn Alkohol nachgewiesen werden.

Eine grössere Portion ausgegohrenen Harnes wurde destillirt, dann das Destillat mit Natronlauge und Jodjodkaliumlösung versetzt. Bei längerem Stehen fiel ein gelber krystallinischer Niederschlag von unverkennbarem Jodoformgeruch aus, der mikroskopisch aus sechsseitigen Tafeln bestand. Die Legal'sche Acetonprobe, welche mit demselben Destillat vorgenommen wurde,

hatte ein negatives Ergebniss. Die Jodoformreaction konnte also nur auf die Anwesenheit von Alkohol im Destillat bezogen werden.

Es war also bewiesen, dass die Gährung des Chloralamidharnes in der That eine alkoholische Zuckervergährung ist.

Dementsprechend wurde regelmässig eine erhebliche Abnahme¹⁾ des specifischen Gewichtes nach beendeter Gährung beobachtet. Die grösste Differenz war 1035 vor der Gährung, 1007 nach abgelaufener Gährung.

Neben der Gährungsprobe habe ich in der Mehrzahl der Fälle zur Controle die Phenylhydrazinprobe in bekannter Weise gemacht. Das Resultat deckte sich durchaus mit den Ergebnissen der Gährungsprobe. Wo dieselbe positiv ausgefallen war, konnte ich auch den Traubenzucker als Phenylglykosazon darstellen. Ich erhielt dann einen gelben oder gelbbraunlichen krystallinischen Niederschlag, welcher mikroskopisch neben gelben amorphen Körnern aus feinen gelben, zu Strahlensternen oder lockeren Garben zusammengefügt Nadeln bestand.

In dritter Linie untersuchte ich mit dem Polarimeter auf Zucker²⁾.

Die polarimetrische Untersuchung gab nicht nur eine weitere Bestätigung des qualitativen Befundes, sondern auch zugleich eine quantitative Bestimmung der vorhandenen Traubenzuckermenge. Nach ihrem optischen Verhalten zerfallen die Chloralamidharnen in zwei Gruppen, in rechtsdrehende und in linksdrehende.

Bei der ersteren war Zuckergehalt von vorne herein wahrscheinlich und wurde in der That regelmässig nicht nur durch die gewöhnlichen Zuckerreactionen, sondern auch durch die Gährungsprobe bestätigt.

Ein Beispiel dieser Art giebt das Protocoll No. I.

¹⁾ Die Differenz der specifischen Gewichte vor und nach der Gährung hätte ich zur quantitativen Bestimmung des Zuckergehalts mit Hilfe der empirisch festgestellten Robert'schen Zahl benutzen können, doch waren die Aräometer, welche mir zur Verfügung standen, nicht fein genug, um quantitative Bestimmungen mit ihnen auszuführen.

²⁾ Die polarimetrischen Bestimmungen wurden mit einem Halbschatten-Polarimeter von Haensch und Schmidt ausgeführt.

No. I.

Delirant O. (in der Tobzelle) am 17. Juli 1892 Chloralamid 9,0 g. —
 Urin vom Morgen des 18. Juli 1892.

A. Farbe: dunkelgelb, klar. Spec. Gew.: 1033. Reaction: sauer. Kein
 Eiweiss.

Trommer'sche Probe: Der Urin löst reichlich Kupfersulfat mit lazur-
 blauer Farbe und giebt beim Erwärmen schon vor dem Kochen einen reich-
 lichen gelbrothen Niederschlag.

Nylander'sche Probe: Beim Kochen intensiv schwarzbraune, undurch-
 sichtige Färbung des Urins, welche beim Stehen als schwarzbrauner, pulve-
 riger Niederschlag ausfällt.

Gährungsprobe: positiv.

Die ganze Flüssigkeitssäule im Gährungsröhrchen ist durch Kohlensäure
 verdrängt.

Die polarimetrische Untersuchung ergibt eine Rechtsdrehung um
 0,5 pCt.

B. 200 cem Harn werden mit Hefe versetzt und zweimal 24 Stunden
 bei 25° stehen gelassen.

Der ausgegohrene Harn hat ein spezifisches Gewicht von 1022.

Die polarimetrische Untersuchung desselben ergibt eine Linksdrehung
 um 1 pCt.

Der mit Kalilauge alkalisch gemachte Harn löst Kupfersulfat, aber in
 erheblich geringerer Menge wie vor der Gährung. Beim Kochen entfärbt
 sich die blaue Lösung und nimmt eine blasse, gelbgrünliche Farbe an. Erst
 nach längerem Kochen fällt ein reichlicher citronengelber Niederschlag aus.

Mit Kalilauge gekocht bräunt sich der ausgegohrene Harn.

Die Nylander'sche Probe fällt völlig negativ aus.

Aus diesem Protocoll geht hervor, dass in dem untersuchten
 Harne einmal eine rechtsdrehende Substanz vorhanden war.
 So lange der Harn diese Substanz enthielt, gab er charakte-
 ristische Zuckerreactionen (vergl. I A).

Diese Substanz konnte durch alkoholische Hefegährung aus
 dem Urin entfernt werden. Und nun kam die Anwesenheit
 einer linksdrehenden Substanz zum Vorschein, welche die Re-
 actionen der Urochloralsäure gab. Ihre optische Wirkung war
 vorher offenbar durch die vorwiegende rechtsdrehende Substanz
 aufgehoben und verdeckt worden.

Die Differenz der polarimetrischen Befunde vor und nach
 der Gährung gab zugleich ein Maass für die Menge der rechts-
 drehenden Substanz. Da der Harn vor der Gährung um 0,5 pCt.
 rechts drehte, nach der Gährung eine Linksdrehung von 1 pCt.

ergab, so muss der Harn $1,0+0,5=1,5$ pCt. Traubenzucker enthalten haben.

In einem Falle, welcher gewissermaassen den Uebergang zur zweiten Gruppe der Chloralamidharne darstellt, fand ich einen sicher zuckerhaltigen Harn, welcher optisch unwirksam war. Ich liess ihn vergähren.

Nach vollendeter Gährung drehte derselbe die Ebene des polarisirten Lichtes nach links. Offenbar waren hier die linksdrehende Urochloralsäure und der rechtsdrehende Zucker zufällig in einem solchen Verhältniss gemischt, dass ihre entgegengesetzten optischen Wirkungen sich gerade aufgehoben hatten.

Die Mehrzahl der von mir untersuchten Fälle gehörten der zweiten Gruppe der linksdrehenden Chloralamidharne an. Dieselbe muss in zwei Unterabtheilungen getrennt werden, in zuckerhaltige und in nichtzuckerhaltige Harne.

Die Harne der ersten Unterabtheilung gaben die Zuckerreactionen, hatten durchweg hohes specifisches Gewicht und die Gährungsprobe und die Phenylhydrazinprobe liessen zweifellos Zuckergehalt erkennen.

Nach abgelaufener Gährung war bei ihnen die linksdrehende Eigenschaft stärker geworden, während gleichzeitig das specifische Gewicht abgenommen hatte.

Andererseits konnte bei ihnen durch Ausfällen der linksdrehenden Substanz, der Urochloralsäure¹⁾, mit Bleiessig die rechtsdrehende Eigenschaft des Traubenzuckers zur Geltung gebracht werden.

In diesen Fällen gab die Zunahme der Linksdrehung nach vollendeter Gährung das Maass für den Procentgehalt an Traubenzucker.

Ein Beispiel dieser Art giebt Protocoll No. II.

No. II.

Delirant N. 25. Juni 1892 Choralamid 9 g.

Urin vom 26. Juni. Farbe: rothgelb. Menge: etwa 1000. Spec. Gew.: 1028.

Der Harn enthält geringe Mengen Eiweiss und reichliches Sedimentum lateritium.

A. Der durch Kochen mit Essigsäurezusatz von Eiweiss befreite Urin löst Kupfersulfat und giebt beim Erwärmen schon vor dem Kochen einen

¹⁾ Die Urochloralsäure kann nach von Mering und Külz durch Bleiessig ausgefällt werden.

reichlichen rothgelben Niederschlag; giebt mit Nylander'scher Lösung gekocht einen schwarzen Niederschlag.

Die polarimetrische Untersuchung ergibt eine Linksdrehung von $-0,3$ pCt.

Die Gährungsprobe fällt positiv aus. Drei Viertel der Flüssigkeitssäule im Gährungsröhrchen sind durch Gas verdrängt, das auf Kalilaugezusatz wieder absorbiert wird.

B. Der nach zweimal 24 Stunden völlig ausgegohrene, eiweissfreie Harn hat ein spezifisches Gewicht von 1019.

Er reducirt Kupferhydrat, aber erst nach längerem Kochen.

Die Nylander'sche Probe hat ein negatives Ergebniss.

Die polarimetrische Untersuchung ergibt jetzt eine Linksdrehung von $-0,6$ pCt. Dieselbe ist also durch die vollendete Gährung um $0,3$ stärker geworden. Das entspricht einem Zuckergehalt von $0,3$ pCt.

C. Eine dritte Probe des Harns wird ausgefällt:

1) mit essigsauerm Blei;

2) mit Bleiessig¹⁾.

Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingeeengt und ergibt jetzt im Polarimeter eine Rechtsdrehung von $+0,5$ pCt.

Die zuckerfreien linksdrehenden Chloralamidharnen endlich sind meist von mittlerem specifischen Gewichte. In einzelnen Fällen freilich fand ich hochgestellte, sparsame Urine von einem specifischen Gewicht bis 1030.

Ganz abgesehen von dem negativen Ausfall der Gährungs- und der Phenylhydrazinprobe unterscheiden sie sich in mehreren Punkten ganz constant von den zuckerhaltigen Chloralamidharnen.

Die Nylander'sche Probe hat bei ihnen stets ein negatives Resultat, während alle traubenzuckerhaltigen Harnen mit derselben einen mehr oder weniger reichlichen schwarzbraunen Niederschlag geben.

Auch der zuckerfreie Chloralamidharn giebt mit der Trommer'schen Probe einen gelben Niederschlag.

Doch unterscheidet sich die Art, wie die Reaction eintritt in jedem Fall von der Reduction durch einen zuckerhaltigen

¹⁾ Die völlige Entfernung der mit Bleiessig fällbaren Substanzen nahm nahezu drei Tage in Anspruch. Die von dem reichlichen Bleiniederschlage abfiltrirte, völlig klare Flüssigkeit liess bei längerem Stehen noch einen nicht unbeträchtlichen Niederschlag ausfallen, der sich auf vorsichtiges tropfenweises Zusetzen von Bleiessig noch vermehrte. Erst am 3. Tage wurde ein Filtrat erhalten, das auch bei weiterem Bleiessigzusatz dauernd klar blieb.

Chloralamidharn. Während dieser reichlich Kupfersulfat löst und beim Erwärmen schon vor dem Kochen einen gelbrothen Niederschlag ausfallen lässt, löst der zuckerfreie Chloralamidharn relativ wenig. Die blaue Lösung entfärbt sich beim Kochen und nimmt einen blassen, grüngelblichen oder grünbräunlichen Ton an. Erst beim Stehenlassen, bisweilen erst nach wiederholtem Aufkochen fällt ein reichlicher, bald citronengelber, bald ockerfarbener Niederschlag aus.

Dagegen gleicht der Befund bei den Harnen dieser Gruppe vollkommen demjenigen der zuckerhaltigen Chloralamidharnen nach vollendeter Gährung, wie ein Vergleich des Untersuchungsprotocoll No. III mit No. IB und No. IIB zeigt.

No. III.

Delirant H. Am 26. Juni 3,0 g und am 27. Juni 9,0 g Chloralamid.

Morgenharn vom 28. Juni. Farbe: dunkelgelb. Spec. Gew.: 1019. Der Harn enthält kein Eiweiss; er löst Kupfersulfat mit blauer Farbe. Erst nach längerem Kochen fällt ein reichlicher, gelber Niederschlag aus.

Mit Kalilauge gekocht bräunt sich der Harn.

Die Nylander'sche Probe fällt negativ aus; ebenso die Gährungsprobe. Die polarimetrische Untersuchung ergibt Linksdrehung von $-0,8$ pCt.

Diese Beobachtungen liefern also den Beweis, dass im Chloralamidharn Traubenzucker vorkommt. Doch geht bereits aus den mitgetheilten Daten hervor, dass diese Wirkung des Chloralamids nicht in jedem Falle eintritt. Um nun auch über die Häufigkeit der Melliturie und die Bedingungen ihres Auftretens ein Urtheil zu bekommen, habe ich durch 1 Jahr hindurch die Chloralamidharnen von Deliranten untersucht, von welchen ich festgestellt hatte, dass vor der Einnahme des Mittels ihr Harn zuckerfrei gewesen war. Die Urine derjenigen Kranken, welche 3 g eingenommen hatten, untersuchte ich nur dann, wenn hohes specifisches Gewicht auf die Möglichkeit eines Zuckergehalts hinwies.

Es war nur ein einziger Fall dieser Gruppe, in welchem Zucker nachgewiesen werden konnte. Die Harnen nach grösseren Chloralamidgaben (6—12 g pro die) wurden ausnahmslos einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

Ich verfüge im Ganzen über 214 Fälle und gebe die Häufigkeit der Melliturie in der folgenden kleinen Tabelle an:

Chloralamid, Tagesgabe	Zahl der Fälle	Dayon hatten zuckerhaltigen Harn
3 g	1	1
6 -	76	6 = 7,9 pCt.
9 -	135	45 = 33,3 pCt.
12 -	2	2.
Sa.: 214		54 = 25,2 pCt.

Die Zahl der Beobachtungen in dieser Tabelle entspricht der Zahl der Patienten, von welchen die Harne stammten, nicht etwa der Zahl der untersuchten Urine.

Als zwei Beobachtungen wurde ein Fall nur dann gerechnet, wenn der betreffende Patient nach längerer Pause in Folge eines Recidives seines Deliriums auf's Neue Chloralamid bekommen hatte.

Die Häufigkeit der Melliturie, wie sie aus diesen Zahlen hervorgeht, ist sicherlich nicht zu hoch berechnet.

Nicht so bestimmt kann ich dafür eintreten, dass sie nicht zu niedrig gegriffen ist.

Ich habe nemlich mehrfach, um die Dauer der Melliturie zu bestimmen, die einzelnen Harnportionen von Kranken getrennt in besonderen Gefässen auffangen lassen, auf welchen die Zeit des Wasserlassens genau vermerkt wurde. Ich fand, dass bisweilen die Zuckerausscheidung nur wenige Stunden dauert.

Bei einem Deliranten in der Tobzelle, bei welchem das Auffangen der Gesamtturinmenge unmöglich ist, kann daher eine wirklich vorhandene Melliturie der Beobachtung völlig entgehen.

Nach dieser Erfahrung habe ich in einer Reihe von Fällen die Patienten mehrfach in der Nacht zum Wasserlassen auffordern lassen. In einem Falle konnte ich in der That in dem Nachtharn mit aller Sicherheit Zucker nachweisen, während der am anderen Morgen gelassene Urin keine Spur mehr davon enthielt. Es ist also möglich, ja wahrscheinlich, dass einige dieser vorübergehenden Melliturien in Folge der erschwerten Beobachtung mir entgangen sind.

In der Mehrzahl der Fälle freilich hielt die Melliturie länger an, meist 1—3 Tage. Die längste Dauer, welche ich beobachten konnte, sind 7 Tage nach einer (einmaligen) Tagesgabe von 9 g.

Bei einem Kranken wurde nach Ablauf einer 3tägigen Melliturie durch innerliche Darreichung von 200 g Traubenzucker ein

Recidiv der Melliturie von 10tägiger Dauer hervorgerufen. Hier bestand also noch nach Ablauf der toxischen Glykosurie eine verminderte Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker. In 3 anderen Fällen fiel dieser Versuch negativ aus.

Auch der Grad der Melliturie ist verschieden.

In einzelnen Fällen waren nur geringe Mengen von Zucker nachzuweisen. Es waren dies Harne, die mit der Nylander'schen Lösung noch Schwarzfärbung gaben und mit Hefe versetzt eine, wenn auch nur geringe Gährung erkennen liessen. Dieselben gaben bei der polarimetrischen Untersuchung einen Zuckergehalt von etwa 0,1 pCt., den ich mit dem Polarimeter, das mir zu Gebote stand, nicht genau bestimmen konnte. In der Mehrzahl der Fälle dagegen wies bereits die Intensität der Gährung auf einen stärkeren Zuckergehalt hin. Hier konnte ich durch die Combination der Ergebnisse der polarimetrischen Untersuchungen vor und nach der Gährung für die Menge des vorhandenen Zuckers ein Maass gewinnen.

Von 36 Fällen, die ich in dieser Weise genau untersuchte, hatten 21 einen Zuckergehalt von 0,2 bis 0,5 pCt., 9 bis 1,0 pCt., 5 bis 2 pCt., einer einen Zuckergehalt von 2,2 pCt. Die höchsten Werthe, welche ich beobachtete, sind also 2 pCt. und 2,2 pCt.¹⁾

Aus diesen Angaben geht hervor, dass die Melliturie nach Chloralamid im Allgemeinen von kurzer Dauer und geringer Intensität ist.

Nur in einem Falle erhielt ich eine Zuckerausscheidung, welche in jeder Hinsicht weit über die bisher gegebenen Grenzen hinausging. Ich habe denselben bisher bei Seite gelassen, um ihn jetzt für sich genau zu besprechen.

Am 1. März 1893 wurde der 37jährige Arbeiter Erdmann wegen Delirium tremens in das Delirantenhaus gebracht. Er sollte am Morgen des 28. Februar einen epileptischen Anfall gehabt haben und war darauf unruhig und verwirrt geworden.

Bei der Aufnahme war er orientirt und rubig. Ausser einem starken Tremor und einer gewissen Unruhe in den Gliedern konnte nichts Krank-

¹⁾ Prot. No. 9: 1) Urin nach 9 g. Drehung rechts +0,9 pCt. Der völlig ausgegohrene Harn dreht links -1,3 pCt., also Zuckergehalt = 0,9 + 1,3 = 2,2 pCt.

Prot. No. 36: 2) Urin nach 9 g. Dreht rechts +0,8 pCt. Der völlig ausgegohrene Harn dreht links -1,2 pCt., also Zuckergehalt = 2,0 pCt.

haftes bei ihm nachgewiesen werden. Die Pupillen reagierten prompt auf Belichtung. Die Zunge war frei von Verletzungen. Der Harn enthielt weder Eiweiss noch Zucker (Gährungsprobe).

Im Laufe des Tages wurde der Patient unruhig und erhielt daher 9 g Chloralamid in drei Einzelgaben von 3 g.

Am 2. März wurden im Harn 0,7 pCt. Zucker gefunden. Der Kranke erhielt im Laufe dieses Tages noch 6 g. Am 3. März war jedoch der Zucker-gehalt auf 0,2 pCt. gesunken und vom 4. März an war der Harn zuckerfrei.

Epileptische Anfälle kehrten im Krankenhause nicht wieder. Doch wurde der Kranke am 7. März auf's Neue unruhig und bekam daher an diesem Tage wieder 6 g. Am 8. März enthielt der Harn 4 pCt Zucker. Der Kranke erhielt nun kein Chloralamid mehr. Gleichwohl blieb jetzt die Melliturie für längere Zeit bestehen (vergl. die Tabelle).

Datum.	Tages- menge (von Mittag zu Mittag).	Spec. Gew.	Ei- weiss.	Zucker- gehalt in pCt.	Gesamt- menge des ausgeschie- denen Zuckers in g.	Bemerkungen.
1. März	—	—	0	0	0	9 g Chloralamid.
2. -	600 (?)	1032	0	0,7	—	6 - -
3. -	1200	1020	0	0,2	—	Kein Chloralamid.
4. -	1500	1010	0	0	—	- -
5. -	1800	1008	0	0	—	- -
6. -	3000	1009	0	0	—	- -
7. -	3000	1012	0	0	—	6 g Chloralamid.
8. -	2200	1030	0	4	88	Kein Chloralamid mehr.
9. -	2600	1035	0	5,3	137,8	
10. -	2400	1030	0	3,4	81,8	
11. -	2000	1031	0	4,3	86,0	
12. -	2200	1028	0	3,6	79,2	
13. -	2300	1027	0	3,2	73,6	Brodzulage.
14. -	3200	1027	0	6,3	201,6	
15. -	4500	1025	0	5,3	238,5	
16. -	5200	1027	0	5,3	275,6	
17. -	6500	1025	0	5,2	338,0	
18. -	6300	1027	0	5,6	352,8	
19. -	5000	1025	0	5,2	260,0	Strenge Diabetesdiät.
20. -	3000	1026	0	4,2	126,0	
21. -	2600	1016	0	1,2	31,2	
22. -	3000	1009	0	0,2	6,0	
23. -	2600	1010	0	0,1	2,6	
24. -	2600	1008	0	0,1	2,6	
25. -	2900	1007	0	unter 0,1	?	
26. -	2900	1007	0	0	—	
27. -	2600	1012	0	0,9	23,4	
28. -	2400	1010	0	0,4	9,6	
29. -	2200	1005	0	0	0	
30. -	2900	1005	0	0	0	
31. -	3000	1011	0	0,1	3,0	

Datum.	Tages- menge (von Mittag zu Mittag).	Spec. Gew.	Ei- weiss.	Zucker- gehalt in pCt.	Gesamt- menge des ausgeschie- denen Zuckers in g.	Bemerkungen.
1 ^{er} April	2200	1012	0	0	0	
2. -	2400	1012	0	0	0	
3. -	1900	1014	0	0,2	3,8	
4. -	1800	1019	0	0,2	3,6	
5. -	1900	1014	0	0,3	5,7	
6. -	1800	1016	0	Spur	—	
7. -	2200	1016	0	0	0	
8. -	2300	1010	0	0	0	
9. -	2500	1013	0	0	0	
10. -	2200	1015	0	0	0	
11. -	2400	1016	0	0	0	Brod.
12. -	2600	1020	0	0,9	23,5	
13. -	2800	1020	0	0,3	8,4	
14. -	2500	1018	0	0,2	5,0	
15. -	2500	1013	0	Spur	—	
16. -	3000	1011	0	0	0	
17. -	3200	1014	0	0	0	
18. -	2800	1013	0	0	0	

Am 13. März wurde dem Kranken eine Brodzulage von 500 g zu seiner im Uebrigen gemischten Kost gegeben. Die Folge war eine prompte Erhöhung der ausgeschiedenen Zuckermenge, welche bis zu 352,8 g anstieg. Zugleich nahm die vorher schon unverkennbare Polyurie jetzt beträchtliche Dimensionen an (6500 ccm am 17. März).

Andere abnorme Bestandtheile konnten trotz gewissenhafter Nachforschung nicht nachgewiesen werden. Auf Aceton, Acetessigsäure und Albumen wurde täglich, aber stets mit negativem Resultate untersucht.

Am 19. März wurde der Kranke auf strenge Diabetesdiät gesetzt und nun gingen Zuckergehalt und Polyurie schnell zurück. Doch erst vom 7. April, also dem 31. Tage seit Beginn der Melliturie, an blieb der Harn dauernd zuckerfrei.

Die vorsichtige Rückkehr zur gemischten Diät brachte ein Recidiv der Melliturie von 4tägiger Dauer und geringfügiger Intensität mit sich (12. bis 15. April). Von da an blieb der Harn auch bei gemischter Diät zuckerfrei.

Am 20. April musste der Patient auf Verlangen aus dem Krankenhause entlassen werden. Doch blieb er in ambulanter Beobachtung. Bis jetzt (7. Mai) ist trotz gemischter Kost kein Zucker in seinem Harn wieder aufgetreten.

Während der Zeit, in welcher ich diesen Fall beobachtete, drängten sich mir oft schwere Bedenken und Zweifel auf. Ich fragte mich, ob ich nicht einen ächten Diabetes mellitus vor mir habe, der nur vorher nicht erkannt sei.

Doch war der Harn vor der Einnahme des Chloralamids nachgewiesenermaassen zuckerfrei, ebenso in dem Intervall zwischen der ersten und der wiederholten Anwendung desselben. Die Melliturie stellte sich ferner im unmittelbaren Anschluss an die Anwendung dieses Mittels ein und sie ist jetzt seit Wochen bei gemischter Kost dauernd geschwunden.

Auch die eingehend aufgenommene Anamnese förderte nichts zu Tage, was einen Verdacht in der angedeuteten Richtung hätte stützen können.

Zuckerruhr ist, so viel ich erfahren konnte, in der Familie des Kranken nicht vorgekommen. Sein Vater ist an einem Lungenleiden gestorben, die Mutter und die Geschwister sind gesund.

Der Kranke selbst, ein kräftiger robuster Mann ist nach seiner Angabe bisher nie ernstlich krank gewesen. Er ist Vater von fünf gesunden Kindern. Seit 3 Jahren ist er dem Trunke ergeben. Doch hält er sich an den reinen Kümmel. Bier und Wasser trinke er fast gar nicht. Ueberhaupt besteht kein auf Flüssigkeitsmengen gerichteter Durst bei ihm. Der Appetit war immer gut, doch nicht gesteigert. In der letzten Zeit vor der Aufnahme bestanden Magenschmerzen und Appetitlosigkeit, die Folgen gesteigerten Schnapsgenusses.

Eine Abnahme der Kräfte, Abmagerung oder dergl. hat der Kranke nicht bemerkt. Im Krankenhause hat er trotz der Melliturie um 3 kg an Körpergewicht zugenommen. Niemals haben sich neuralgische Schmerzen, Hautjucken oder irgend sonst verdächtige Symptome bei ihm gezeigt. Die brechenden Medien der Augen sind klar und die Sehschärfe normal. Die geschlechtlichen Functionen sind nicht vermindert.

Ich stehe daher nicht an, auch diese stärkere Form der Melliturie auf das Chloralamid zu beziehen.

Besonders interessant ist die Thatsache, dass die Intensität und die Dauer der Melliturie von der gegebenen Dosis unabhängig ist. Der höchste Grad und die längste Dauer wurde nach einer einmaligen Gabe von 6 g beobachtet, während nach den höchsten Gaben von 12 g eine schnell vorübergehende Melliturie geringen Grades (0,5 pCt. und 0,25 pCt.) gefunden wurde.

Ferner bekam von den Patienten, welche die gleiche Menge Chloralamid erhalten hatten, nur der angegebene Bruchtheil

(nach 6 g 7,9 pCt., nach 9 g 33,3 pCt.) Melliturie und diese ungleich lang und in verschiedener Intensität.

Man muss daher eine Verschiedenheit der individuellen Disposition annehmen, eine verschieden stark ausgeprägte Neigung der Organismen, auf die Wirkung des narkotischen Mittels mit einer transitorischen Melliturie zu antworten. Bei der grossen Häufigkeit der Recidive des Deliriums hatte ich mehrfach Gelegenheit, dieselben Patienten zu verschiedenen Zeiten, nach wochen- bis monatelangen Pausen unter Chloralamidwirkung zu studiren. Auch dabei kam eine persönliche Disposition deutlich zum Vorschein. Diejenigen Patienten, welche früher auf Chloralamid Melliturie bekommen hatten, schieden regelmässig später nach gleichen Gaben wieder Zucker aus, während bei denjenigen, welche bei der ersten Untersuchung einen zuckerfreien Harn aufgewiesen hatten, auch später nach den gleichen Dosen kein Zucker nachzuweisen war¹⁾.

Durch diese Annahme einer persönlichen Disposition wird freilich eine Erklärung der Vorgänge, auf welchen die Melliturie erregende Wirkung des Chloralamids beruht, nicht gegeben.

¹⁾ Zum Beispiel:

- A. 1) Ledje (Delirium tremens)
 - am 6. December 1892 9 g Chloralamid
 - 7. - - 0,5 pCt. Zucker.
- 2) Ledje (Alcoholismus chronicus, Delirium abortivum)
 - am 16. Februar 1893 9 g Chloralamid
 - 17. - - 0,6 pCt. Zucker.
- 3) Ledje (Delirium tremens)
 - am 11. November 1893 9 g Chloralamid
 - 12. - - 2 pCt. Zucker.
- B. 1) Westphalen (Alcoh. chr.)
 - am 20. November 1892 6 g Chloralamid
 - 21. - - kein Zucker.
- 2) Westphalen (Alcoh. chron.)
 - am 27. December 1892 6 g Chloralamid
 - 28. - - kein Zucker.
- C. 1) Schröder (Delir. trem.)
 - am 28. November 1892 9 g Chloralamid
 - 29. - - kein Zucker.
- 2) Schröder (Delir. trem.)
 - am 4. Januar 1893 9 g Chloralamid
 - 5. - - kein Zucker.

Dieselbe bietet nur einen kurz zusammenfassenden Ausdruck der thatsächlichen Beobachtungen, welche durch ihren wechselnden Befund unter gleichartigen Bedingungen das Verständniss des inneren Zusammenhangs erschweren.

Diese individuelle Disposition kann nicht durch die Krankheit bedingt sein, welche im einzelnen Fall zur Anwendung des Chloralamids die Indication gab. Denn alle von mir untersuchten Kranken waren Alkoholisten bezw. Deliranten. Um einen naheliegenden Einwand von vornherein auszuschliessen, will ich noch betonen, dass sich unter meinen Fällen keine Alkohol-Epileptiker befanden, jedenfalls keine Fälle, in welchen frische, epileptische Anfälle vorlagen.

Wenn auch die von Goolden, Reynoso u. A. behauptete Glykosurie im Stadium postepilepticum¹⁾ von späteren Beobachtern nicht bestätigt ist, mindestens als zweifelhaft befunden wurde, so habe ich doch Werth darauf gelegt, alle derartigen Fälle auszuschneiden. Dies wurde mir um so leichter, als im Allgemeinen die Epilepsia alcoholica in unserem Delirantenhause nicht mit Chloralamid, sondern mit Amylenhydrat behandelt wird.

Wie die in Rede stehende individuelle Disposition zur Melliturie nach Chloralamidgebrauch sich bei anderen, Kranken oder gesunden Individuen äussert, wage ich nicht zu entscheiden, da mir darüber Erfahrungen fehlen.

Es wäre denkbar, dass bei einer anderen Gruppe von unter sich gleichartigen Fällen ein anderes Ergebniss, andere Procentzahlen des Eintretens der Melliturie, seien es nun kleinere oder grössere, gefunden würden.

Thierversuche, welche ich zur Controle anstellte, entsprachen in ihrem Ergebniss durchaus den beim Menschen festgestellten Thatsachen.

¹⁾ Goolden (On diabetes in its relations to brain affections. Lancet. 1854), Reynoso (Compt. rendus de l'Ac. des sciences. 1851), Ringer, Barlow und Heller hatten das Vorkommen einer vorübergehenden Melliturie im Stadium postepilepticum behauptet. Nach Binswanger (Epilepsie, in Eulenburg's Real-Encyclopädie) haben alle späteren Autoren diesen Befund nicht bestätigen können. Nach Féré (Les Epilepsies et les Epileptiques. 1890) sind die früheren Angaben Reynoso's wenigstens nicht durch Thatsachen gestützt. Im Allgemeinen ist nach Féré die postepileptische Melliturie jedenfalls sehr selten.

Ich wählte als Versuchsthiere ausgewachsene, gesunde Kaninchen, welche das Chloralamid subcutan in wässriger Lösung erhielten. Nach 0,5 g habe ich niemals Zucker auftreten sehen, auch nicht wenn das Mittel mehrere Tage hinter einander in dieser Dosis angewandt wurde. Nach Gaben von 1,0—1,5 g trat bei einem Theil der Versuchsthiere Zucker im Harn auf. Nach 2 g und mehr in einmaliger Tagesgabe beobachtete ich regelmässig eine vorübergehende Melliturie.

Der Nachweis desselben wurde in der gleichen Weise, wie bei den Chloralamidharnen von Menschen durch den positiven Ausfall der Gährungsprobe und der Phenylhydrazinprobe geführt und ihre Intensität durch die Combination der polarimetrischen Befunde vor und nach der Gährung festgestellt.

Um weitläufige Wiederholungen zu vermeiden, verweise ich auf das Protocoll

No. IV.

Grosses kräftiges, weisses Kaninchen. Körpergewicht 2300.

3 g Chloralamid subcutan. Tiefe Narkose mit erloschenen Reflexen und verlangsamter Athmung.

Erholung nach 13 Stunden. Der Urin, welchen das Thier während der Narkose und der folgenden 12 Stunden lässt, wird durch eine geeignete Einrichtung des Käfigs aufgesammelt. Menge: 250 ccm. Farbe: dunkelrothgelb. Reaction: sauer (während normaler Weise der Harn der Kaninchen alkalisch reagirt). Spec. Gewicht: 1036. Geringe Mengen Albumen.

A. Nach Entfernung derselben durch Kochen mit Essigsäurezusatz und nachfolgender Filtration giebt der Harn mit der Trommer'schen Probe einen gelbrothen Niederschlag vor dem Kochen, mit der Nylander'schen Probe einen schwarzbraunen Niederschlag. Gährungsprobe: positiv. Phenylhydrazinprobe: positiv. Die polarimetrische Untersuchung ergiebt eine Linksdrehung um 2,6 pCt.

B. Der völlig ausgegohrene Harn dreht links um 3,5 pCt. Zuckergehalt also = 0,9 pCt. Die Nylander'sche Probe jetzt negativ.

C. Eine mit Bleiessig völlig ausgefällte Probe nicht vergohrenen Harnes ergiebt polarimetrisch Rechtsdrehung um 1 pCt.

Fasse ich kurz zusammen, so ist, wie ich glaube, durch die vorgelegten Untersuchungen das Vorkommen einer transitischen Melliturie nach Chloralamid sicher erwiesen. Diese Melliturie bedeutet ohne Zweifel eine toxische Wirkung des Mittels, eine bemerkenswerthe Schädigung, welche dasselbe im Stoffwechsel des Organismus hervorrufft. Beim Menschen tritt

diese unbeabsichtigte Nebenwirkung in 25,2 pCt. der Fälle schon nach einmaliger Anwendung arzneilicher Gaben an einer individuell verschiedenen Grenze und in individuell verschiedener Stärke und Dauer ein.

Die Untersuchung auf Traubenzucker giebt also ein Urtheil über die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die Giftwirkung des Chloralamids und ihre wechselnden Befunde warnen vor einer schematisirenden Anwendung des Mittels.

Dieses Ergebniss steht, wie schon oben erwähnt, in einem auffälligen Gegensatz zu den Angaben von Mering's und Eckhard's über den Chloralhydratharn.

Eckhard hat bei Kaninchen, welche 1,0 bis 1,25 g Chloralhydrat subcutan erhalten hatten, niemals Traubenzucker gefunden.

Das Fehlen von Zucker im Chloralharn ist für ihn die Grundlage und die Prämisse seiner weiteren Befunde.

Er hat offenbar genau untersucht und sogar der Möglichkeit Rechnung getragen, dass die kleinen Mengen des antifermentativ wirkenden Chlorals, welche nach von Mering in den Harn übergehen, die Gährung hätten verhindern können.

Aber auch nach Entfernung derselben fielen seine Gährungsproben negativ aus. Nur in einem Falle sah er eine zweifelhafte Kohlensäureentwicklung.

Controlversuche, welche ich mit dem gleichen Versuchsthier anstellte, ergaben, dass nach den genannten Dosen Chloralhydrat (1,0—1,25 g) Zucker im Harn in der That selten ist. Unter einer grösseren Zahl von Beobachtungen habe ich nur zweimal nach 1,0 g Zucker gefunden.

In beiden Fällen war nach der Injection eine ungewöhnlich tiefe Narkose eingetreten, welche in dem einen sogar tödtlich endigte. Nach grösseren Gaben (1,5—1,75) wurde die Melliturie häufiger und nach 2—3 g konnte sie fast ausnahmslos festgestellt werden. Die Untersuchung wurde in der gleichen Weise vorgenommen, wie diejenige der Chloralamidharn. Die Ergebnisse waren den mit Chloralamidharn gewonnenen so ähnlich, dass ich mich mit einer Darstellung derselben im Einzelnen geradezu wiederholen müsste.

Die Minimaldosis Chloralhydrat, nach welcher Zucker im Harn auftritt, ist also für die einzelnen Versuchsthiere verschieden,

ebenso wie die narkotische Wirkung des Mittels unzweifelhaft bei ihnen in ganz ungleicher Stärke zur Geltung kommt. Während ein Kaninchen durch eine einmalige Injection von 1 g Chloralhydrat getödtet wurde, überstanden andere mehrfache Injectionen von 2 und 3 g¹⁾.

Bei Thieren mit einer solchen Widerstandsfähigkeit gegen die toxischen Wirkungen des Chloralhydrates kann die Melliturie der Beobachtung völlig entgehen, wenn man, wie Eckhard bei Gaben von 1,25 g stehen bleibt. Denn bei diesen bleibt die Melliturie auch dann aus, wenn die Chloralinjectionen in dieser Stärke mehrere Tage hinter einander wiederholt werden.

Steigende Gaben dagegen führen auch in diesen Fällen an einer individuell verschiedenen Grenze zur Zuckerausscheidung im Harn.

Das geht aus dem folgenden Versuche hervor, welchen ich der Kürze wegen in Form einer Tabelle wiedergebe.

Protocoll No. V.

Graubraunes gesundes Kaninchen weiblichen Geschlechts. Körpergewicht: 2150 g.

Chloralinjection			Urinmenge während der folgenden 24 Stunden.	Spec. Gew.	Albumen.	Zucker.
Datum.	Dosis. g					
			ccm			pCt.
12. Febr. 1893	0,5	Keine Narkose	95	1014	—	—
13. - -	0,5	- -	350	1012	—	—
14. - -	0,5	- -	495	1010	—	—
15. - -	0,5	- -	200	1019	Spur	—
16. - -	1,0	- -	90	1023	-	—
17. - -	1,0	- -	135	1017	-	—
18. - -	1,0	- -	420	1012	-	—
19. - -	1,0	- -	410	1012	-	—
20. - -	1,25	Narkose	250	1014	-	—
21. - -	1,25	-	240	1021	-	—
22. - -	1,5	-	250	1021	-	—
23. - -	1,5	-	430	1013	-	—
24. - -	1,75	-	410	1032	-	0,8

Die ersten Injectionen bis zu 1,0 hatten im Allgemeinen des Thieres keine wesentliche Aenderung hervorgerufen. Es war munter und frass viel. Die narkotische Wirkung kam zum ersten Male nach der Injection von 1,25 g zum Vorschein.

¹⁾ Ich verwandte durchweg gesunde, erwachsene Kaninchen von 2—2½ kg Körpergewicht.

Das Thier schlief auf der Seite liegend. Die Cornealreflexe und die Schmerzempfindung waren erhalten, die Athmung verlangsam. Nach zwei Stunden wurde es wieder sitzend, aber noch unsicher und taumelnd bei Bewegungen vorgefunden.

Melliturie trat, wie aus der Tabelle ersichtlich, erst nach einer einmaligen Gabe von 1,75 auf, zugleich mit einem tieferen Grade der Narkose (erloschene Cornealreflexe; erhaltene Schmerzempfindung). Merkwürdigerweise blieben bei demselben Thiere Melliturie und Narkose¹⁾ dauernd aus, als dasselbe am 26., 27. und 28. Februar je 3 g Chloralhydrat in drei durch 4stündige Pausen getrennten Einzelgaben von 1,0 g erhielt.

Aehnliche Erfahrungen habe ich auch bei anderen Thieren, sowohl nach Chloralhydrat, wie nach Chloralamidinjektionen gemacht.

Eckhard ist also im Unrecht, wenn er das Vorkommen einer toxischen Glykosurie bei Thieren nach Chloralhydrat leugnet.

Die thatsächlichen Beobachtungen, auf welche Eckhard sein Urtheil gründet, können trotzdem durchaus correct sein.

Denn aus den geschilderten Einzelheiten geht hervor, dass unter den von ihm gewählten Versuchsbedingungen die Melliturie eine Seltenheit ist, welche in einer kleineren Versuchsreihe dem Beobachter leicht völlig entgehen kann. Die Wirkung der starken Chloralhydratgaben, nach welchen ich nahezu ohne Ausnahme Melliturie fand, ist von Eckhard gar nicht untersucht worden.

Ganz ähnlich steht es mit den Angaben von Mering's, welche Eckhard in seiner Arbeit gegen Feltz, Ritter und Levinstein in's Feld führt. von Mering²⁾ hat mehrmals den Harn von Menschen untersucht, welche längere Zeit hindurch Abends 5—6 g Chloralhydrat erhalten hatten. Er konnte in

1) a) Urin vom 26.—27. Februar. Urinmenge 450. Spec. Gew. 1013. Kein Zucker. Spur Albumen.

b) Urin vom 27. und 28. Februar. Menge 430. Spec. Gew. 1015. Kein Zucker. Spur Albumen.

c) Urin vom 28. Februar bis 1. März. Menge 380. Spec. Gew. 1013. Kein Zucker. Spur Albumen.

2) a. a. O.

demselben keinen Zucker finden. „Denn wiederholte Gährungsversuche fielen negativ aus.“ Damit ist, genau genommen, nur festgestellt, dass in den von v. Mering untersuchten, offenbar nicht sehr zahlreichen Fällen nach 5—6 g kein Zucker vorhanden war. Es ist nicht einmal ausgeschlossen, dass nach Gaben von 5—6 g Chloralhydrat keine Melliturie vorkommen kann. Die oben dargestellten Erfahrungen mit dem in der Wirkung analogen Chloralamid machen es sogar wahrscheinlich, dass in einer grösseren Versuchsreihe ein gewisser, wenn auch nur niedriger Procentsatz zuckerhaltiger Harne zu finden sein würde.

Jedenfalls beweisen die Angaben von Mering's nicht, dass auch grössere Gaben, wie 5—6 g keine Melliturie erregende Wirkung besitzen. Sie liefern deshalb keinen stichhaltigen Grund, in dieser Beziehung an der Richtigkeit der Beobachtung Levinstein's zu zweifeln.

Levinstein fand, wie schon erwähnt, Zucker im Harne eines Menschen, der 20—24 g Chloralhydrat auf einmal genommen hatte. Er führte den exacten Nachweis nicht nur durch die Reductionsproben, sondern in erster Linie durch den positiven Ausfall der Gährungsprobe, dann durch die Rechtsdrehung des Harnes, welche sich bei der polarimetrischen Untersuchung herausstellte. Eine weitere Stütze finden seine Beobachtungen in meinen Thierexperimenten mit Chloralhydrat. Wenn mir auch eigene Erfahrungen über den Chloralhydratharn vom Menschen fehlen, so halte ich nach Allem es doch für erwiesen, dass auch in dieser Beziehung ein qualitativer Unterschied zwischen Chloralamid und Chloralhydrat nicht besteht.

Beide Mittel rufen, nicht regelmässig, aber in einem, im Allgemeinen mit der Stärke der Dosis wachsenden Procentverhältniss, eine transitorische Melliturie bei Thieren und Menschen hervor. —

Zum Schlusse sei es mir vergönnt, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Oberarzt und Lehrer, Herrn Dr. Eisenlohr, meinen besten Dank für das freundliche Interesse auszusprechen, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.