V. Aus der psychiatrischen Klinik und Poliklinik für
Nervenranke in Strassburg i. E.
(Director: Prof. Dr. Fürstner.)

Zur Frage der Trionalvergiftungen.

Von Dr. Ernst Beyer, II. Assistenten.

Wenn die Litteratur über das Trional, welches sich seit seiner Einführung in den Arzneischatz bald einen so hervorragenden Platz unter den Schlafmitteln errungen hat, nicht zu jenem Umfang angewachsen ist, wie es vorher bei dem Sulfonal der Fall war, so liegt das wohl daran, dass die Versuche der verschiedenen Autoren sehr bald übereinstimmend gute Resultate erzielten, so dass den späteren Beobachtern nichts wesentlich Neues zur Veröffentlichung übrig blieb. Ueber die Dosirung, Anwendungsweise und Indicationen ist man sich längst einig.

Im einzelnen haben allerdings manche Autoren Ergebnisse bekannt gemacht, welche mit den Erfahrungen anderer oft direkt in Widerspruch stehen. Die Lösung ergibt sich aber dadurch, dass bei einem zu kleinen Krankenmaterial Zufälligkeiten mit im Spiele waren, dass Nebenumstände nicht berücksichtigt wurden, so dass eine ungenaue Beurtheilung der Beobachtungen zu falschen Schlüssen führte.

Grosses Aufsehen erregte nun die Veröffentlichung von „Trionalvergiftungen“, umsomehr, als der erst derartige Fall von E. Schultze¹⁾ bekannt gegeben wurde, der sich ja gerade um die Einführung des Trionals besonders verdient gemacht hatte. Indessen hat sich die Erwartung, dass die ungünstigen Erfahrungen mit diesem Schlaf-

¹⁾ E. Schultze, Hämatoporphyrin im Harn nach Trional. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 7, S. 152.

mittel sich nun bald sehr vermehren würden, nicht erfüllt: es sind sechs Fälle, die bis jetzt vorliegen. Wenn es nun schon ein glänzendes Resultat genannt werden kann, dass unter den vielen tausend Kranken, die aller Orten in den letzten fünf Jahren mit Trional behandelt worden sind, nur ein knappes halbes Dutzend von „Vergiftungen“ aufzutreiben war, so bessert sich dies Verhältniss noch mehr, wenn man sich jene sechs Fälle genauer ansieht.

Eine reine acute Trionalvergiftung ist der Fall von Collatz,¹⁾ bei welchem in suicidalen Absicht 8 g Trional genommen wurden. Dennoch beweist dies Vorkommniss doch nur, dass man sich mit einer abnorm grossen Dosis vergiften kann — und selbst das noch unvollkommen, denn der betreffende Patient kam mit dem Leben davon! Eine tödtliche Vergiftung durch eine einmalige hohe Dosis Trional ist aber bis jetzt noch nicht vorgekommen; die Möglichkeit dazu muss freilich im Hinblick auf die erfolgreichen Versuche an Hunden²⁾ zugegeben werden.

Unter den chronischen Trionalvergiftungen ist der Fall von Hecker³⁾ der einzige, den ich als solchen anerkennen kann. Sehr interessant sind dabei die Erscheinungen am Centralnervensystem, doch ist bemerkenswerther Weise Hämatoporphyrin im Harn nicht enthalten, und die Kranke genas nach Aussetzen des Mittels. Dass ein solcher Fall überhaupt vorkommen kann, erklärt sich unschwer aus der Dosirung: dass eine Frau an 36 Abenden hintereinander je 1,5 Trional bekommt, halte ich, sofern nicht eine specielle Indication, z. B. maniakalische Erregung, dies erfordert, direkt für fehlerhaft. Ich habe bereits in meinem Vortrage im Juni 1893⁴⁾ gerade die Thatsache betont, dass Frauen um 0,5 bis 1,0 weniger brauchen als Männer und dass bei ihnen unangenehme Nebenwirkungen schon bei Gaben auftreten, die bei Männern gerade wirksam sind. Wenn man, wie ich damals verlangt habe, die Dosis nicht nur nach Art der Indication, sondern auch nach der Individualität des Kranken bemisst und wenn man die von Goldmann⁵⁾ angegebenen Cautelen beobachtet, so wird ein Fall wie der von Hecker wohl mit Sicherheit zu vermeiden sein.

Der Fall von Herting⁶⁾ ist vom Autor selbst als nicht rein bezeichnet worden. Allerdings traten die Vergiftungserscheinungen unmittelbar nach dem Gebrauch von Trional auf, nachdem aber eine längere Anwendung von Sulfonal, dann Tetronal vorausgegangen war, in der letzten Zeit aber Trional mit Sulfonal combinirt. Dass dann die acht Tage später gegebene Trionaldosis (2,0) nicht allein an der Vergiftung schuld war, erkennt Herting selbst ausdrücklich an; das Trional habe nur „den deletären Einfluss des Sulfonals weitergeführt“. Die Hämatoporphyrinurie ist also wohl dem Sulfonal zuzuweisen. Schliesslich ist bei dem Fehlen des Sectionsbefundes die Frage noch offen, ob der Tod wirklich nur durch die Vergiftung herbeigeführt worden ist.

Viel Uebereinstimmung zeigen die Fälle von Schultze⁷⁾ und Reinicke,⁸⁾ namentlich in dem Hervortreten der Symptome seitens des Darmcanals. Ich bin aber zu der Ueberzeugung gekommen, dass hier überhaupt gar keine Trionalvergiftung vorliegt, sondern Erkrankungen der Unterleibsorgane. Namentlich der Fall von Reinicke, bei dem ja auch im Urin kein Hämatoporphyrin, sondern cystitische und nephritische Beimengungen sich fanden, scheint mir nach der Schilderung als eine acute Darm-erkrankung (Dysenterie?) anzusprechen zu sein. Bei Schultze sind allerdings die Symptome weniger klar, noch weniger aber ihre Abhängigkeit von dem Trional, denn die Kranke war bereits mit Verdauungsstörungen in Behandlung gekommen und ging körperlich immer mehr zurück, auch nach Aussetzung des Schlafmittels. Der Tod trat nach der Entlassung ein, und die Section fand nicht statt. Ist nun aber nicht eine andere Erklärung möglich?

Ich möchte hier einen Fall anführen, den ich in der psychiatrischen Klinik beobachtet habe:

Eine 41jährige Patientin hatte vor sechs Jahren einen Tumor links im Becken, dem Rectum vorn seitlich, dem druckempfindlichen Uterus hinten seitlich anliegend, dabei peritonitische Reizung. Die Beschwerden liessen dann nach, der Tumor, der als Ovarialsarkom gedeutet worden

war, ging zurück. — Im Herbst 1892 stellten sich Magenbeschwerden ein, am 22. October hartnäckige Obstipation, die nur einmal, am 25., durch ein Drasticum gehoben wurde, dann aber fortbestand und mit heftigen Schmerzen und Erbrechen einherging. Nachts trat eine psychische Störung auf, anscheinend ein apoplectischer Insult, daher am 27. October Aufnahme in die Klinik. Es bestand ziemliche Verwirrtheit und linksseitige Parese; der Leib war aufgetrieben und sehr druckempfindlich. Der Urin war dunkelbraunroth, enthielt Eiweiss, aber keinen Blut- oder Gallenfarbstoff, sondern Hämatoporphyrin (die Untersuchung wurde von Herrn Prof. Hoppe-Seyler ausgeführt). — Stuhlgang war trotz verschiedener Mittel nicht zu erzielen; zunehmender Collaps; vor dem Tode wurde noch mittels Katheters ein trüber kothiger, übelriechender Urin (ca. 50 ccm) gewonnen. Exitus am 29. October. — Die Section ergab im Gehirn eine grosse Hämorrhagie im rechten Corpus striatum; im Abdomen fand sich ein verwachsenes Convolut von Dünndarm- und Dickdarmschlingen, Netz, Uterus und Harnblase; im Rectum waren mehrere Ulcerationen und Divertikel, und aus einem derselben führte eine Fistel in die Harnblase.

Da weder Trional noch Sulfonal oder dergleichen in Anwendung gekommen war, so muss das abnorme Verhalten des Urins wohl mit der Erkrankung des Darms in Verbindung gebracht werden. Allerdings kann ich nicht sagen, ob das Hämatoporphyrin vermittle der Blasenmastdarmfistel in den Urin gelangt ist, oder ob es nicht überhaupt bei Affectionen des Darms auftreten kann. Es ist ja bekannt, dass Hämatoporphyrin im Harn nicht nur bei Erkrankung der Leber, sondern auch „nach einer Läsion anderer der Hämatopoiesis gewidmeten Organe“ gefunden wird (Zoja¹⁾, Garrod²⁾). Dazu stimmen auch die Erfahrungen von Stokvis³⁾ an Kaninchen: das Hämatoporphyrin trat auf nicht nur bei Fütterung mit Blut oder hämoglobinhaltigem Fleisch, sondern auch bei Vergiftung mit Plumbum aceticum, wodurch in der Magenschleimhaut zahlreiche Blutungen entstanden waren. Könnte nun nicht etwa eine Geschwürsbildung im Darm die gleiche Folge haben? Mit Rücksicht auf die von mir geschilderte Beobachtung glaube ich daher annehmen zu dürfen, dass in dem Schultze'schen Fall auch etwas Aehnliches vorgelegen hat, wozu ja die Symptome (Obstipation, Leibschmerzen, Erbrechen etc.) sehr wohl stimmen (oder vielleicht Carcinom an der Leber?). Ja, ich möchte behaupten, dass der Nachweis von Hämatoporphyrin im Harn, der bei den sicheren Vergiftungsfällen von Collatz und Hecker, sowie bei den mit Trional vergifteten Hunden von Bakofen fehlte, gerade gegen Trionalvergiftung spricht.

Ich muss hier erwähnen, dass auch bei einer meiner Patientinnen, einer 41jährigen Frau mit syphilitischer Hirnkrankheit, welche nach längerem Gebrauch von 1,0 Trional wegen stärkerer Unruhe an acht Abenden je 1,5, dann an zwei Abenden je 2,0 erhalten hatte, eine Braunfärbung des Urins auftrat, die auch nach Aussetzen des Mittels bis zu dem fünf Tage später eintretenden Tode anhielt. Hier wurde aber von Herrn Dr. Laves (im physiologisch-chemischen Institut) nicht Hämatoporphyrin, sondern Urobilin in grossen Mengen gefunden. Dass diese Erscheinung eine Folge des Trionals sei, wage ich nicht zu behaupten, wenigstens ist etwas derartiges anderswo meines Wissens nicht beobachtet worden. Wahrscheinlicher ist mir die Vermuthung, dass hier die Syphilis zu beschuldigen ist.⁴⁾ Bei der Section fanden sich im Gehirn colossale meningitische Schwarten, Atrophie der Hirnsubstanz, Ependymitis etc.; die Leber war klein, hatte sehr deutliche acinöse Zeichnung mit grossen Centren und blasser Peripherie. Und wenn man auch wirklich in diesem Fall eine schädliche Wirkung des Trionals sehen wollte, so beweist derselbe für die Praxis nur wieder so viel, dass man die angegebenen Mengen bei Frauen in schlechtem Ernährungszustande nicht anwenden soll. In diesem Falle hatte ich sie gegeben, weil es wünschenswerth erschien, bei der sehr heruntergekommenen Patientin Ruhe zu erzielen, auf stärker wirkende Narkotica aber erst recht verzichtet werden musste.

Endlich ist vor kurzem eine Trionalvergiftung von Berger⁵⁾ publicirt, die aber weder toxikologisch von Interesse ist, weil es sich um einen Morphinisten handelt, bei dem man nicht einmal genau weiss, wie viel Morphinium und Trional er genommen hat, noch auch praktischen Werth hat, weil eben eine abnorm grosse Dosis Trional genommen worden ist. Der Fall ist daher bereits von Goldmann⁶⁾ gebührend gewürdigt worden. Auffallender

¹⁾ Collatz, Zur Wirkung des Trionals. Berliner klin. Wochenschr. 1893, No. 40, S. 967.

²⁾ Bakofen, Ueber die Wirkung des Trionals. Inauguraldissertation. Freiburg, 1894.

³⁾ Hecker, Ein Fall von Trionalvergiftung. Archiv f. Psychiatrie, XXVI, H. 2, S. 595.

⁴⁾ Beyer, Ueber Trional. Archiv f. Psychiatrie, XXV, H. 2, S. 589.

⁵⁾ Goldmann, Das Trional, ein prompt wirkendes Schlafmittel. Winke zur Vermeidung von Nachwirkungen. Therapeutische Monatshefte 1894, VIII, S. 559.

⁶⁾ Herting, Ueber Sulfonal, Trional und Tetronal. Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 51, S. 109.

⁷⁾ Schultze l. c.

⁸⁾ Reinicke, Ein Fall von chronischer Trionalvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1895, No. 13.

¹⁾ Zoja, Ueber Uroerythrin und Hämatoporphyrin im Harn. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1892, S. 705.

²⁾ Garrod, On Hämatoporphyrin as an urinary pigment in disease. Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1892.

³⁾ Stokvis, Zur Pathogenese der Hämatoporphyrinurie. Zeitschr. f. klin. Medicin XXVIII, S. 1.

⁴⁾ Vergl. Jolles, Ueber das Auftreten und den Nachweis von Urobilin im normalen und pathologischen Harn. Wiener klinische Rundschau 1895, S. 723.

⁵⁾ Berger, Zur Casuistik der acuten Trionalvergiftung. Münchener med. Wochenschr. 1895, No. 40, S. 928.

⁶⁾ Goldmann, Zur Casuistik der acuten Trionalvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 1030.

Weise benutzt nun L. Lewin¹⁾ diesen Fall, um damit die „angeblichen Vorzüge“ des Trionals, wie sie andere Autoren gefunden haben, in Zweifel zu ziehen. Ich bestreite aber entschieden, dass „diese Schilderungen (d. h. des Falles von Berger) ungefähr ein Bild des wahren Werthes und der Art der Giftwirkung des Trionals geben.“ Dass Nebenwirkungen vorkommen, hat noch kein Beobachter geleugnet; sie sind aber so harmloser Natur, dass ich es gerade für einen Vorzug des Trionals halten möchte, dass man bei ihm durch solche ungefährlichen Symptome gemahnt wird, wenn man eine zu hohe Dosis gebraucht hat. Liegt ja, wie ich das bereits früher ausgesprochen habe,²⁾ die wirksame Dosis nahe der Grenze der schädlichen Wirkung, und es kann ein und dieselbe Menge (z. B. 1,5) gelegentlich bei einem Manne noch nicht wirken, während sie bei einer Frau schon unangenehme Nachwirkungen hervorruft. Deswegen halte ich auch das Postulat von Berger³⁾ nach einer maximalen Beschränkung der Dosierung für unthunlich oder doch nutzlos, abgesehen davon, dass wir die für den Menschen tödtliche Menge ja gar noch nicht kennen. Noch weniger kann von einer maximalen Tagesdosis die Rede sein, da, wie ich schon damals betont habe, das Trional nur in einmaliger Dosis des Abends verwendet werden soll, während seine Darreichung bei Tage durchaus zu verwerfen ist.

Die nunmehr fast, dreijährigen sehr umfangreichen Erfahrungen mit dem Trional an der hiesigen psychiatrischen Klinik, sowie bei einer Anzahl Patienten der Nervenpoliklinik, stimmen durchaus mit der Mehrzahl der Autoren darin überein, dass das Trional eines der besten, wenn nicht das beste unserer Schlafmittel ist, bei dem Nebenwirkungen bei verständiger Anwendung sehr wohl zu vermeiden sind. Ich leugne nicht, dass unangenehme Nachwirkungen, wie ich sie in der Zeit meiner ersten Versuche mehrfach gesehen habe, namentlich bei Frauen und speciell bei Versuchen mit fracturirten Dosen am Tage, auch jetzt noch hier und da unverschuldet auftreten, aber sie sind unschädlich. Auch versagt wohl das Mittel gelegentlich bei einzelnen Patienten ganz. Aber was will das sagen gegenüber den enormen Vorzügen, die das Trional in mindestens einer Richtung vor jedem andern Schlafmittel hat!

Die Grundsätze, die ich für seine Anwendung im Juni 1893 ausgesprochen habe, sind seither bei uns dauernd richtig gefunden worden, mit der Einschränkung, dass wir selten über 2,0, nie mehr über 3,0 gegeben haben. Die besonderen Vorsichtsmaassregeln, wie sie Goldmann empfiehlt, haben sich bei uns längst aus dem praktischen Gebrauch von selbst ergeben, und von wirklichen „Vergiftungen mit Trional“ habe ich noch nichts gesehen.