II. Aus der medicinischen Klinik des Herrn Professor Riegel in Giessen.

Ueber Chloralamid, ein neues Schlafmittel.

Von Dr. Ed. Reichmann, Assistenzarzt.

Wenngleich es auf den ersten Blick vollkommen überflüssig erscheinen mag, angesichts der verhältnissmässig grossen Zahl unserer Schlafmittel sich noch mit neuen zu beschäftigen und um die Einführung derselben zu bemühen, so muss man doch bei genauer kritischer Betrachtung der einzelnen Mittel zu der Ansicht kommen, dass ein solches Beginnen keineswegs unnütz sein kann. Denn einerseits haben nicht alle die prompte Wirkung, welche von einem Schlafmittel zu erwarten ist, andererseits haben solche, die gut und sicher wirken, noch Nebenwirkungen, welche ihre Anwendung in gewissen Fällen direkt contraindiciren; im einzelnen Falle ist daher die Auswahl durchaus nicht so gross, wie sie anfänglich wohl scheinen könnte.

Sehr gern kam ich daher der Aufforderung des Herrn Professor Riegel nach, mit einem neuen, von der Firma E. Schering in Berlin dargestellten und uns zur Prüfung übersandten Schlafmittel, Chloralamid, Versuche anzustellen.

Genanntes Mittel, auf Veranlassung v. Mering's von obiger Firma hergestellt, ist nach Mittheilung der letzteren „ein Additionsproduct aus Chloralanhydrid CCl_3CHO und Formamid CHONH_2 , hat also die Formel $\text{CCl}_3\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NHCHO} \end{smallmatrix}$. Dasselbe stellt farblose

Krystalle dar und ist löslich in 9 Theilen Wasser und in anderthalb Theilen Alkohol von 96%. Der Geschmack des Chloralamids ist milde, schwach bitter, keineswegs ätzend. Die wässrige Lösung — welche bei einer 60° C nicht übersteigenden Temperatur hergestellt werden muss — ist haltbar. Sowohl die alkoholische, als auch die wässrige Lösung wird durch Zusatz von Silbernitrat nicht verändert; ebenso wirken schwache Säuren nicht darauf ein, während sie durch Aetzkalkalien schnell, durch kohlensaure und doppelt kohlensaure Alkalien nur ganz langsam zersetzt wird.“

Ich begann meine Versuche damit, dass ich zuerst einem mittelkräftigen Hunde 3 g — die für Erwachsene als schlafmachend angegebene Dosis — durch die Schlundsonde einführte. Es wurde absichtlich eine verhältnissmässig grosse Dosis gewählt, um festzustellen, ob dem zu prüfenden Mittel nicht irgend welche nachtheilige Wirkungen anhafteten.

In der Zeit gleich nachher wurde an dem Thiere nichts besonderes bemerkt, und erst nach ca. 1½ Stunde erschien es müde und schläfrig, ohne dass es jedoch in wirklichen Schlaf verfiel. Nachtheilige Folgen wurden nicht bemerkt.

War also dieser Versuch nahezu vollkommen negativ ausgefallen, so konnte er doch noch nicht ohne weiteres gegen die Wirksamkeit des Mittels am Menschen sprechen. Bei meinen folgenden Versuchen am Menschen zeigte sich auch im Gegentheil, wie ich gleich anticipiren will, dass das Chloralamid als ein sehr brauchbares, gut wirkendes und von unliebsamen Nebenwirkungen freies Schlafmittel angesehen werden muss.

Bei Anstellung meiner Versuche beobachtete ich die Vorsichtsmaassregeln, wie sie O. Rosenbach¹⁾ in jüngster Zeit ausführlich besprochen hat, indem ich — in den meisten Fällen — die Patienten über die Wirksamkeit des Mittels vollkommen im unklaren liess, oder, wo dieselbe ihnen bekannt gegeben wurde, an anderen Tagen Controllversuche mit indifferenten Stoffen machte.

Ich begann mit Darreichung von 1,0 Chloralamid. Die Resultate waren wechselnd, jedenfalls war die Wirkung immer nur gering: bei einer ziemlich kräftigen — an multipler Sclerose leidenden — Patientin beobachtete ich keine Wirkung, bei anderen, geschwächten Individuen, speciell bei einer an Phthisis pulmonum leidenden, eine geringe Wirkung. Letztere schlief in der Nacht etwas besser als gewöhnlich, jedoch auch noch ziemlich schlecht; am folgenden Tage gab ich zur Controlle ein nur aus Sacch. alb. bestehendes

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1888, No. 24.

Pulver (in Oblate) und sprach von Schlafmittel, Patientin schlief nicht besser als sonst.

Am Tage konnte ich bei dieser Patientin durch 1,0 Chloralamid wohl das Gefühl von Müdigkeit und Schlafsucht erzeugen, jedoch keinen Schlaf.

Es wurde darum die Dosis gesteigert auf 2 g und hierbei bereits eine deutliche Wirkung beobachtet, welche die schlafmachende Eigenschaft des Chloralamids unzweifelhaft erscheinen liess, wenngleich auch bei dieser Dosierung der Erfolg nicht immer ein ganz prompter war. Einige Beispiele mögen dies erläutern:

1. Caroline F., 27 Jahre, Bronchitis, Cephalaea. Abends 8 Uhr 2,0 Chloralamid. Schlief ein vor 9 Uhr, erwachte nicht bis Morgens 6 Uhr. Klagte sonst über nicht guten Schlaf. Morgens Befinden wie an den früheren Tagen.

2. Elisabeth H., 24 Jahre, Chlorose, Mitralinsuffizienz. Abends 8 Uhr 2,0 Chloralamid. Wurde bald nachher müde und spürte bei nochmaligem Aufstehen (um das Fenster zu schliessen) etwas Schwindel, schlief nach ca. $\frac{3}{4}$ Stunden ein, schlief die Nacht durch ohne zu erwachen. Morgens Wohlbefinden, keine Nachwirkungen.

3. Wilhelm K., 42 Jahre, Endocarditis aortae et mitralis, klagt über Schlaflosigkeit, hat auch in der letzten Nacht nach Morphium (allerdings nur 0,0075) nicht gut geschlafen. Heute Abend (25. Juni) 8 $\frac{1}{2}$ Uhr 2,0 Chloralamid. Gegen 10 Uhr sanftes Einschlafen, Patient schlief mit einer kurzen Unterbrechung gegen 11 Uhr durch bis Morgens 6 Uhr. Keine Nachwirkungen, Patient ist von dem Schlafmittel geradezu begeistert.

4. Derselbe Kranke. Abends 8 Uhr 2,0 Chloralamid. Schlaf in der Nacht nicht so gut wie am 25., aber besser als gewöhnlich.

5. Derselbe. Abends 9 $\frac{1}{2}$ Uhr 2,0 Chloralamid. Schlief ein gegen 10 Uhr. Um 3 Uhr erwachte er beim Eintritt der Nachtwache, während er um 2 Uhr bei deren Eintritt durchgeschlafen hatte. Nach 3 Uhr schlief er „unruhig“ weiter bis Morgens. Morgens Befinden ganz wie sonst.

Bei dem letzten Patienten wurde am nächsten Tage ein Controllversuch mit 2,0 Sulfonal (Abends 8 $\frac{1}{2}$ Uhr) gemacht. Er schlief ca. 1 $\frac{1}{2}$ Stunde nachher ein, schlief durch bis Morgens 4 Uhr, war am folgenden Tage noch müde und abgeschlagen, so dass er an diesem Abend kein Schlafmittel wünschte.

Dieselbe Beobachtung, dass nach Chloralamid am anderen Morgen das Befinden besser war als nach Sulfonal — bei sonst gleicher Wirksamkeit — konnte ich noch bei zwei anderen Kranken machen; beide schliefen annähernd um dieselbe Zeit nach Einnahme von Chloralamid wie nach Sulfonal ein, der Schlaf dauerte annähernd gleiche Zeit, nach dem ersten fühlten sie sich wohl wie sonst, nach dem letzteren klagte die eine Morgens noch über Schwindel und Müdigkeit, die andere über leichte, bald vorübergehende Uebelkeit.

Wurden 2,0 Chloralamid am Tage verabreicht, so gelang es nicht immer, wirklichen Schlaf hervorzubringen, wohl aber entstand das Gefühl von Müdigkeit und Schläfrigkeit; bei etwas geschwächten Individuen trat auch am Tage Schlaf ein. Z. B.:

1. Minna K., 33 Jahre, Ectasia ventriculi. Nachmittags 5 $\frac{3}{4}$ Uhr 2,0 Chloralamid. Patientin wurde schläfrig gegen 6 $\frac{1}{2}$ Uhr, schlief jedoch nicht ein bis gegen 9 Uhr, schlief dann durch bis Morgens.

2. Elisabeth J., 19 Jahre, Chlorose. Mittags 1 $\frac{3}{4}$ Uhr, ohne dass Patientin über die Art des Pulvers aufgeklärt wurde, 2,0 Chloralamid, während sie ausser Bett war. Gegen 2 $\frac{3}{4}$ Uhr klagte sie über Müdigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, etwas Kopfschmerz und wollte sich zu Bett legen. Auf Zureden that sie letzteres jedoch zunächst nicht, sondern legte sich erst, der Hausordnung gemäss, vor der ärztlichen Visite gegen 5 Uhr. Sie schlief dann ein, erwachte um 6 Uhr bei der Visite, schlief dann wieder ein und schlief mit einigen kurzen Unterbrechungen durch bis Morgens.

3. Maria Z., 20 Jahre, Chlorose. Mittags 12 $\frac{1}{2}$ Uhr 2,0 Chloralamid. Schlief ein gegen 1 Uhr, erwachte gegen 4 Uhr, war nachher noch müde und schläfrig bis gegen 7 Uhr. In der folgenden Nacht schlief Patientin nicht gut, angeblich wegen Schmerzen im linken Ohre. Keine Nebenwirkung des Chloralamids.

Gleich, resp. besser befriedigend waren die Resultate, wenn die Dosis 3 g betrug. Es gelang hierbei in den meisten Fällen, auch am Tage die Patienten — welche übrigens keine Ahnung hatten, dass ihnen ein Schlafmittel gegeben war — in Schlaf zu bringen. Auf die genauere Mittheilung der Protokolle will ich verzichten, um nicht weitschweifig zu werden, will nur noch hervorheben, dass es bei zwei Potatoren, die an intensiver Schlaflosigkeit litten, gelang, guten Schlaf zu erwirken. Bei dem einen hatte sich vorher Morphium 0,01 fast gar nicht wirksam erwiesen. Bei dem anderen gab ich zur Controlle am folgenden Tage ein indifferentes Pulver, worauf Patient ebenso schlecht schlief wie früher; es war also demnach bei beiden sicher erwiesen, dass die psychische Wirkung bei dem Schlaf nach Chloralamid keine Rolle spielte.

Weiterhin ist noch bemerkenswerth, dass in einigen Fällen Chloralamid sich auch da wirksam zeigte, wo Schmerzen die Ursache der Schlaflosigkeit waren, so bei einer Frau mit Gallensteinikolik — wo allerdings die Schmerzen nicht mehr sehr heftig waren —: Pat. schlief Mittags gegen 1 $\frac{1}{2}$ Uhr, etwa $\frac{3}{4}$ Stunde nach Einnahme von 3,0 Chloralamid ein. Bei einer anderen Patientin, welche andauernd sehr heftige neuralgische Schmerzen hatte und die deswegen reichlich Morphium bekam, aber doch nur sehr wenig schlief, gab ich

anstatt einer für gewöhnlich verordneten Dosis Morphium 4 g Chloralamid Vormittags 11 Uhr; selbige schlief von 11 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$ durch, nachher war sie mehr in Halbschlaf.

Unliebsame Nebenwirkungen, jedoch nur in geringem Maasse, beobachtete ich wenige Male, wenn das Pulver am Tage gegeben wurde und der Eintritt des Schlafes sich etwas verzögerte, indem nämlich die Kranken über mässigen Kopfschmerz klagten. Einige Male fühlten sich die Patienten morgens beim Erwachen noch etwas müde und schläfrig.

Ist also demnach die Frage, ob Chloralamid eine genügende schlafmachende Wirkung hat, um in der Therapie mit Erfolg angewandt zu werden, entschieden zu bejahen, so bleibt noch eine weitere wichtige Frage zu beantworten, nämlich die, ob eine Wirkung auf die Blutcirculation stattfindet.

Die diesbezüglich (in 11 Fällen) angestellten Versuche ergaben, dass eine solche Wirkung bei 2—4 g nicht beobachtet wird. Nur ein Beispiel sei angeführt:

Curve I.

Curve II.

Curve III.

Curve IV.

Curve V.

Zum Vergleiche möchte ich hier noch zwei Sphygmogramme beifügen, das eine vor, das andere 1 Stunde nach 3,0 Chloralhydrazat aufgenommen, welche im Gegensatz zu obigen die durch letzteres Mittel veränderten Druckverhältnisse darstellen:¹⁾

Curve VI.

vor Chloralhydrazat.

Curve VII.

1 Stunde nach 3,0 Chloralhydrazat.

Während wir an Curve I—V, bei Chloralamid, keine wesentliche Veränderung bemerken, sehen wir an letzteren (VI und VII), nach Chloralhydrazat, ein Schwächerwerden der Elasticitäts-elevationen, ein Tieferwerden der Rückstosselevation und Höherwerden der letzteren, Zeichen der verminderten Gefässspannung und des verminderten Blutdruckes. Auch die Messung mit dem v. Basch'schen Sphygmomanometer ergab keine wesentlichen Schwankungen des Blutdrucks bei Chloralamid.

Ueber etwaige Gewöhnung an Chloralamid ist bei der kurzen Zeit der Anwendung zunächst noch nichts zu sagen.

Wenngleich wir nach dem jetzt mitgetheilten auch noch kein abschliessendes Urtheil über Chloralamid fällen können,²⁾ so werden wir doch nicht fehl gehen, wenn wir behaupten, dass dasselbe den

¹⁾ Vergl. auch Preisendörfer, Zur Lehre von der Wirkung der Narcotica. Inaug.-Diss. Leipzig, 1879.

²⁾ Die Zahl meiner Versuche beträgt bis jetzt im ganzen 52, ausserdem wurden 14 Controllversuche mit anderen Schlafmitteln resp. mit indifferenten Stoffen angestellt.

Anforderungen vollkommen genügt, welche wir an ein Hypnoticum stellen müssen:

1. Sichere, rasche Wirkung zeigte sich bei Dosen von 2–3 g, indem der Schlaf nach $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ Stunde eintrat, zuweilen etwas früher, selten später (ebenso rasch wie nach Sulfonal).

2. Fernbleiben von störenden und dasselbe unter Umständen contraindicirenden Nebenwirkungen, indem die Patienten sich beim Erwachen subjectiv wohl fühlten und objectiv i. spec. keine Aenderung der Blutcirculation beobachtet wurde.