Die Behandlung der Pneumonie mit Optochin. basicum und Milchdiät.

Von Dr. Felix Mendel in Essen (Ruhr).

Obwohl die Heilerfolge des Optochins bei Pneumonie noch nicht so unbestritten anerkannt werden, wie bei der Pneumokokkeninfektion des Auges, dem Ulcus serpens, so berechtigen uns doch die zahlreichen Veröffentlichungen des letzten Jahres trotz vereinzelter abweichender Folgerungen zu dem Schlusse, daß dieses neue chemotherapeutische Heilmittel eine spezifische Wirkung auf die verschiedenartigsten Pneumokokkenkrankungen des Menschen besitzt und bei frühzeitiger und sachgemäßer Anwendung imstande ist, die Mortalitätsziffer der Lungenentzündung beträchtlich herabzusetzen. Wenn wir nun auch mit dieser ätiologischen Behandlung nicht jeden Fall von Lungenentzündung der Heilung zuführen können, so lehrt uns doch der klinische Verlauf der mit Optochin behandelten Pneumonien, daß durch diese spezifische Therapie das infektiöse Agens zwar nicht völlig abgetötet, aber doch in seiner Vitalität so geschwächt wird, daß es nun den natürlichen Schutzkräften des infizierten Organismus, insbesondere den Bakteriotropinen, in den meisten Fällen gelingt, die Infektion siegreich zu überwinden. Daher müssen wir die ätiologische Behandlung der Pneumonie mit Optochin als einen großen Fortschritt unseres therapeutischen Könnens bezeichnen, der um so bedeutungsvoller erscheint, als wir trotz aller Fortschritte in der Pathogenese der Lungenentzündung in der Therapie dieser Erkrankung, wie die statistischen Erhebungen über die Mortalität beweisen, in den letzten 30 Jahren um keinen Schritt weiter gekommen sind.¹⁾ Denn weder die Serumtherapie noch die Kampher- oder Chininbehandlung vermochten den natürlichen Ablauf der Pneumonie zu beeinflussen, und wenn auch die symptomatische Behandlung, die in den letzten Jahren wohl fast ausschließlich geübt wurde, manchem Patienten über die Krisis hinweggeholfen hat, so war und blieb doch der Ausgang der Pneumonie in den allermeisten Fällen einzig und allein von der Schwere der Infektion und der Widerstandskraft des Patienten abhängig. Es wäre deswegen bedauerlich, wenn der durch Morgenroths Entdeckung erzielte Fortschritt in der Bekämpfung der Pneumonie, der alljährlich in Deutschland viele Tausende zum Opfer fallen, durch die unangenehmen Nebenwirkungen rückgängig gemacht würde, die, wie allen stark wirkenden Arzneien, auch dem Optochin nicht fehlen.

Von den in Betracht kommenden Nebenwirkungen sind es besonders die Sehstörungen, welche die Anwendung des Optochins, zumal in der Privatpraxis, unmöglich machen würden, wenn es uns nicht gelingt, sie mit absoluter oder doch fast absoluter Sicherheit zu verhüten. Das wäre um so mehr zu bedauern, als gerade die Fälle der Privatpraxis uns die Möglichkeit geben, gleich beim Beginn der Erkrankung mit der spezifischen Therapie einzusetzen, die sich nach den Tierexperimenten Morgenroths um so wirksamer erweist, je frühzeitiger sie begonnen wird.

Bisher sind in der Literatur bereits über 40 Fälle von Sehstörungen nach Optochin publiziert worden, von welchen ungefähr die Hälfte als ernstzunehmende, schwere Schädigungen des Sehapparates bezeichnet werden müssen. Diese

¹⁾ S. Drenkhahn, Letalität der Pneumonie in den Jahren 1881—1912. D. m. W. 1916 Nr. 14 S. 435.

Zahl, die sicher noch nicht alle bisher beobachteten Amblyopien nach Optochin umfaßt, wäre aber an sich schon hoch genug, um die Morgenrothsche Entdeckung für die menschliche Pathologie illusorisch zu machen, wenn es nicht der klinischen Forschung gelänge, auf Grundlage der Tierexperimente eine Dosierung und Anwendungsform des Heilmittels aufzustellen, die bei einem Maximum der Heilwirkung die Gefahr der Nebenwirkungen auf ein Minimum herabdrückt.

Berücksichtigen müssen wir zwar, daß gerade die schwersten Fälle von Amblyopie, die mitgeteilt wurden, insbesondere der letzte von Feilchenfeld¹⁾ beschriebene Fall von mehrere Monate lang anhaltender schwerer Sehstörung, so enorme Mengen von Optochin erhalten hatten, daß wir eher von toxischen als von therapeutischen Dosen sprechen können. Allerdings dürfen wir doch dabei nicht verkennen, daß die größere Zahl der publizierten Sehstörungen nach Optochingaben eingetreten ist, welche die zur Heilwirkung notwendige Dosis nicht überschritten, ja oft noch unter der Dosis tolerata geblieben sind.

Aber in allen bisher beschriebenen Fällen von ersten Sehstörungen war es immer nur das lösliche Salz des Aethylhydrocupreins, das salzsaure Optochin, welchem die Vergiftungserscheinungen zugeschrieben werden mußten.²⁾

Gerade diese Tatsache verlangt eine eingehende Erörterung. In meiner ersten Publikation³⁾ über die Optochinbehandlung der Pneumonie habe ich bereits mein Erstaunen darüber zum Ausdruck gebracht, wie wenig sich die Klinik in der Dosologie des neuen Heilmittels an die ganz eindeutigen Resultate des Tierexperimentes gebunden hat. Morgenroth hatte bei seinen Pneumokokkeninfektionen die Ueberlegenheit der langsam resorbierbaren öligen Lösungen der freien Optochinbase gegenüber den wäßrigen Lösungen der Alkaloidsalze in eklatanter Weise nachgewiesen (90—100 % gegenüber 25 % Heilungen). Trotzdem haben die meisten Autoren, welche über die Optochintherapie der Pneumonie berichten, das leicht lösliche Optochin hydrochloricum in Anwendung gezogen, obwohl es nach den Versuchen Morgenroths bei schwächerer Parasitotropie die Gefahr in sich birgt, durch schnelleres Eindringen in die Blutbahn den Schwellenwert der therapeutischen Wirkung zu übersteigen und eine organschädliche Konzentration des Alkaloides im Blute hervorzurufen, und dieses alles, obwohl die Tierexperimente klar erwiesen hatten, daß die besten Heilresultate erzielt werden, wenn das Alkaloid kontinuierlich in möglichst zahlreichen kleinen, aber gleichmäßig verteilten Dosen in die Blutbahn eindringt.

Auf Grund dieser Tierexperimente habe ich bereits vor einem Jahre, wenn auch, nach den bisherigen Publikationen zu urteilen, ohne Erfolg, die Forderung aufgestellt, das Optochin hydrochloricum vollständig aus der Therapie auszuschalten und nach einem schwer löslichen Präparat und einer Anwendungsmethode zu suchen, welche den Grundlagen, die uns durch die exakten Tierexperimente gegeben sind, soweit als möglich gerecht wird. Allen diesen Ansprüchen genügt das schwer lösliche Optochin basicum, das, wie wir nach Analogie anderer schwer löslicher Alkaloide, z. B. der Chininbase, annehmen dürfen, per os gereicht, nicht weniger wirksam ist als das lösliche Salz. Von diesem Optochin basicum soll alle fünf Stunden 0,3 in caps. amylac. so lange gereicht werden, Tag und Nacht ohne Unterbrechung, als die Temperatur, im Darm gemessen, 37,5° übersteigt.

Bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 60 Kilogramm genügen schon 0,2—0,25 Opt. basic. als Einzeldosis, wie überhaupt unsere klinischen Untersuchungen darauf gerichtet sein müssen, die unterste Grenze der therapeutisch wirksamen Dosis festzustellen, die wahrscheinlich viel tiefer liegt, als bisher angenommen wurde.

Um aber eine gleichmäßige Resorption des Mittels vom Magendarmkanal aus zu erzielen und eine chemische Umwandlung der Base in das lösliche Salz durch den sauren Magensaft und durch die Beschaffenheit der Nahrung zu verhüten, darf als Nahrung dem Patienten während der Optochinbehandlung nur Milch gereicht werden, und zwar täglich 1½—2 l

in 8—10 Portionen zu 200 g; ob warm oder kalt, ist gleichgültig, auch Zusatz von Kaffee, Schokolade, Eigelb, Zucker, je nach dem Geschmack und Nahrungsbedürfnis des Patienten, ist zulässig.

Schon in meiner ersten Publikation habe ich auf die Bedeutung der Milchdiät bei der Pneumonie im allgemeinen, auch ohne Berücksichtigung der Optochintherapie, hingewiesen. Bei der durch Nierenschädigung bedingten Chlornatriumretention verhütet die diuretisch wirkende, kochsalzarme und dabei doch kalorienreiche Milchnahrung eine Ueberlastung des Kreislaufs, welche dem ohnehin schon durch die Infektion gefährdeten Herzen des Pneumonikers verhängnisvoll werden könnte.

Bei der Optochinbehandlung der Pneumonie aber besitzt die Milchdiät noch eine ganz besondere Bedeutung, sie verbürgt uns gleichsam eine Prophylaxe der toxischen Nebenwirkungen des Optochins.

Die Konzentration eines Heilmittels in der Blutbahn, und damit seine therapeutische oder toxische Wirkung, ist nicht nur von der Resorption in die Blutbahn, sondern in gleichem, ja in noch höherem Maße von der Ausscheidungsdauer des Mittels abhängig. Verlangsamte Ausscheidung führt bei gleichbleibender Resorption selbstverständlich zu höherer Konzentration des Mittels im Blute und damit zur Gefahr einer kumulativen oder toxischen Wirkung, auch bei kleinen, therapeutisch zulässigen Dosen.

Die Ausscheidung der Alkaloide aber erfolgt in der Hauptsache durch die Nieren, und jede Nierenschädigung kann zu verlangsamer Ausscheidung und damit zu einer unerwünschten Konzentration in der Blutbahn Veranlassung geben. Je stärker darum die Nierenschädigung bei der Pneumonie, um so größer die Gefahr der toxischen Optochinwirkung.

Diese Annahme wird bestätigt durch eine Beobachtung meines Kollegen Alfred Lindemann (Elisabethkrankenhaus Essen), deren Mitteilung er mir an dieser Stelle gestattet hat, über die er aber selbst noch ausführlicher berichten wird. Unter mehr als 40 Pneumonieerkrankungen, die er nach meinem Vorschlage mit Optochin basicum und Milchdiät mit vorzüglichen Heilresultaten behandelte, kamen nur ganz vereinzelte leichte Sehstörungen vor, und zwar waren dies stets Patienten, bei denen entweder schon vorher eine chronische Nierenerkrankung bestand, oder mit der Pneumonie gleichzeitig eine akute Nephritis (Albumin, Zylinder, rote Blutkörperchen) eingesetzt hatte, wie sie bei dem infektiösen Charakter der Pneumonie zwar nicht besonders häufig, aber doch zuweilen beobachtet wird. Aber auch diese Sehstörungen verschwanden bei fortgesetzter Milchdiät spätestens innerhalb 24 Stunden ohne Unterbrechung der Optochinbehandlung, deren Dosen nur von 5 auf 3 pro die herabgesetzt wurden. In keinem anderen Falle, auch nicht bei den so häufigen Albuminurien, wurden Sehstörungen nach Optochin basicum beobachtet.

Danach scheint es also festzustehen, daß die toxischen Sehstörungen nach therapeutischen Optochingaben nur dann auftreten, wenn durch Schädigung der Nierensekretion eine starke Retention des Alkaloids in der Blutbahn stattfindet. Ähnliche Erfahrungen besitzen wir ja auch von anderen stark wirkenden Arzneimitteln, dem Salvarsan, dem Quecksilber u. a. Die relativ häufige Komplikation der Pneumonie mit Nierenschädigung ist wohl auch der Grund, weshalb die Optochinamblyopie am häufigsten bei der Lungenentzündung auftritt, während Malaria kranke eine viel geringere Empfindlichkeit gegen das Aethylhydrocuprein aufweisen.¹⁾

Die Milchdiät, welche wir mit der Optochinbehandlung verbinden, ist aber auch gleichzeitig eine Schonungsdiät für die erkrankten Nieren, der geringe Kochsalzgehalt der Milch und die dadurch bedingte diuretische Wirkung verhütet nicht nur, wie wir bereits hervorgehoben haben, die Chlornatriumretention bei der Pneumonie, sondern begünstigt auch mit der verstärkten Diurese die Ausscheidung des Optochins und verhütet so seine toxischen Nebenwirkungen. Wollen wir deswegen große Vorsicht walten lassen, so ist es in jedem Fall von Pneumonie ratsam, vor Einleitung

¹⁾ D. m. W. 1916 Nr. 11. — ²⁾ Eine einzige Ausnahme bildet der von Warburg (M. m. W. 1915 S. 1579) zitierte Fall von Sehstörung nach 2stdl. 0,2! Optochin. basic. ohne Milchdiät. — ³⁾ M. m. W. 1915 Nr. 22.

⁴⁾ Isar-Nicosia, B. kl. W. 1914 Nr. 9 u. 10.

der Optochintherapie den Urin zu untersuchen und bei nachgewiesener Nephritis überhaupt auf die Chemotherapie zu verzichten oder doch mit besonders vorsichtigen Dosen vorzugehen. Ich habe die Optochin. basicum-Milchbehandlung in mehr als 50 Fällen angewandt, von denen über 30 typische Pneumonien waren. In keinem einzigen Falle, außer dem bereits von mir beschriebenen,¹⁾ in welchem die Milchdiät nicht streng durchgeführt wurde, kam es zu Sehstörungen.

Unter meinen Patienten befanden sich auch eine Anzahl Kinder, Säuglinge und ältere. Auch bei diesen hat sich die Optochin. basicum-Milchtherapie bewährt. Sehstörungen sind niemals aufgetreten; die Dosis wurde ceteris paribus nach dem Alter berechnet, 0,015 pro anno. Schwierig ist die Darreichung bei Kindern. Kapseln vermögen sie nicht zu schlucken, die Pulver, in Milch oder Wasser suspendiert, schmecken so bitter, daß die kleinen Patienten nicht selten darauf mit Erbrechen reagieren. Auch per rectum, in Oel aufgelöst, wird das Medikament meist wieder zurückgegeben. Hier ist noch eine Lücke in der Anwendung des Optochins, der vielleicht durch Herstellung einer geschmacklosen und doch schwer löslichen Optochinverbindung, wie beim Chinin, abgeholfen werden kann.

Zusammenfassung. Die Optochin. basicum-Milchbehandlung der Pneumonie erfüllt also, wie Morgenroth²⁾ schon hervorgehoben, alle Forderungen, welche wir an eine rationelle, auf der theoretischen Forschung begründete, den Bedürfnissen der Praxis Rechnung tragende Optochinbehandlung stellen können. Sie garantiert uns durch das gleichmäßige Eindringen kleiner, aber ausreichender Optochindosen in die Blutbahn das Optimum der Wirkung und verhütet gleichzeitig die gefährliche Konzentration des Mittels in der Blutbahn und damit seine toxische Nebenwirkung, die Amblyopie. Wichtig für den Erfolg ist dabei, was immer wieder betont werden muß, das möglichst frühzeitige Einsetzen der Therapie.

¹⁾ M. m. W. 1915 Nr. 22. — ²⁾ D. m. W. 1916 Nr. 13.