Tuberkulose und Goldkantharidin,

mit besonderer Berücksichtigung der Kehlkopftuberkulose.

Von Gustav Spiess und Adolf Feldt in Frankfurt a. M.

Kantharidin ruft beim Menschen subkutan in Dezimilligrammen injiziert, eine lokale Reaktion in tuberkulösen Herden hervor, bestehend in seröser Exsudation (Liebreich). Jedoch hat es bereits in diesen minimalen Dosen häufig eine Nierenschädigung zur Folge. Durch Kondensation mit Aethylendiamin gelang es uns,¹⁾ das Kantharidin zu entgiften, es behält jedoch hierbei seine Avidität zum tuberkulösen Gewebe, es kann also als Träger für entwicklungshemmende Substanzen dienen. Deshalb vereinigten wir es mit Goldzyan. R. Koch schon hatte darauf hingewiesen, daß es im Kulturversuche bereits in millionenfacher Verdünnung die Entwicklung des Tuberkelbazillus hemme. Im Tierversuche aber hatte Koch die anorganischen Goldzyanide beim tuberkulösen Tiere völlig unwirksam gefunden. Offenbar ist die Organgiftigkeit des Goldzyans im Vergleiche zu seiner entwicklungshemmenden Kraft zu groß. Durch Vereinigung aber mit Kantharidyl-aethylendiamin wird die Organotropie des Goldzyans herabgesetzt und die Nosotropie (Beeinflussung der kranken Herde) so weit gesteigert, daß eine heilende Wirkung zustandekommt. Im Tierexperimente ruft das Kantharidylaethylendiamingoldcyanid Herdreaktionen hervor, die im wesentlichen an die Tuberkulinreaktion erinnern. Daß im Anschlusse an die örtliche Reaktion eine günstige Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses stattfindet, schlossen wir, verglichen mit Kontrolltieren, aus der Gewichtszunahme der behandelten infizierten Tiere, aus der Hinausschiebung des Todes um viele Monate, dem Stillstande der Ausbreitung in den inneren Organen und der bindegewebigen Abkapselung der Lungenherde beim Kaninchen (Typus bovinus).

Als die seit 1½ Jahren im Gange befindlichen Versuche zu diesem positiven Resultat am kranken Tiere geführt hatten und wir dazu schritten, das Präparat beim tuberkulösen Menschen anzuwenden, erschien die Arbeit von Bruck und Glück²⁾, in der sie von einer günstigen Beeinflussung des Lupus vulgaris (und der Syphilis) durch intravenöse Injektionen von Kaliumgoldcyanür berichteten. Da das Aurum-Kalium cyanatum jedoch nicht allen Anforderungen entspricht, sucht Bruck³⁾ nach Substanzen, die noch wirksamer und weniger giftig sind.

¹⁾ Feldt, D. m. W. 1913 Nr. 12. — ²⁾ M. m. W. 1913 Nr. 2.
— ³⁾ M. Kl. 1913 Nr. 46,

Solche Präparate glauben wir in den Goldkantharidinverbindungen gefunden zu haben. Seit Februar 1913 sind in der Frankfurter Städtischen Hals- und Nasenklinik (Spiess) an über 100 Patienten etwa 1500 intravenöse Infusionen mit diesen Präparaten ausgeführt worden. Wir benutzen jetzt das Monokantharidylaethyldiaminaurocyanid (Präparat B, in Folgendem kurz Goldkantharidin genannt), das dem anfänglich angewandten Kantharidylaethyldiaminaurizyanid (Präparat A) gegenüber den Vorteil geringerer Giftigkeit, infolge verminderten Zyangehaltes, besitzt. Die Infusionen, bei denen das Mittel ursprünglich in 0,9 % iger Kochsalzlösung in 1000facher Verdünnung gegeben wurde, sind jetzt durch intravenöse Injektionen von 2,5 % iger Lösung in destilliertem Wasser ersetzt worden. Die Anfangsdosis beträgt für den Erwachsenen 0,025 g, die Maximaldosis für Frauen und Schwächliche 0,075, für kräftige Personen 0,1 g.

Die Injektion des Präparates ruft beim Patienten keinerlei unmittelbare Beeinflussung des Allgemeinbefindens hervor, auch Atmung und Puls bleiben unberührt. Voraussetzung hierfür ist einwandfreie Technik, die ein Verfehlen der Vene und dadurch eine Schädigung des Stichkanals und des umliegenden Gewebes ausschließt. Ist das nicht der Fall, so kommt es an der Einstichstelle zu einem schmerzhaften Infiltrat und Blasenbildung, die unter einem Verbands von essigsaurer Tonerde in etwa einer Woche abheilen.

Die Behandlung wurde anfangs ausschließlich klinisch durchgeführt, später wurden die Patienten, soweit zugänglich, ambulant weiterbehandelt. Für ambulante Behandlung kommen in erster Reihe die Kranken mit normaler Temperatur in Betracht. Subfebrile Fälle dürfen nur dann ambulatorisch behandelt werden, wenn aus der zu erwartenden Reaktion eine Benachteiligung des Krankheitsprozesses mit Sicherheit auszuschließen ist. Die natürlich in jedem Falle auszuführenden Temperaturmessungen bieten dem Arzte neben der Beobachtung der Einwirkung auf die örtlichen Prozesse (in erster Reihe der Lungen) die nötige Handhabe zur Beurteilung, ob die ambulatorische Behandlung angezeigt und durchführbar ist. Die klinische Behandlung gibt aber jedenfalls die besten Resultate, da es sich bei der durch Goldkantharidin hervorgerufenen Lokalreaktion um eine örtliche akute Entzündung handelt, die bei Ruhelage am sichersten abklingt.

Einige Stunden nach der Injektion stellen sich die ersten Zeichen der Reaktionserscheinungen ein, soweit solche überhaupt nachweisbar sind. Es kommt zu Temperaturanstieg, dessen Höhe in der Regel von dem Grade der Ausbreitung der tuberkulösen Erkrankung abhängig ist. Bei beschränkter Tuberkulose kann auch nach Zuführung der Maximaldosis die Temperatur normal bleiben.

Bei einem kleinen Teile der Patienten können gewisse Nebenerscheinungen, wie Uebelkeit, Erbrechen und Durchfälle, auftreten, die jedoch bald zu schwinden pflegen. Diese Symptome finden ihre Erklärung in der Art und Weise der Eliminierung der Goldpräparate. Das Gold wird kontinuierlich durch Darm und Nieren ausgeschieden, wie Heubner beim Hunde nachgewiesen hat und durch acht Analysen, die im Analytischen Laboratorium der Höchster Farbwerke ausgeführt wurden, auch für den Menschen bestätigt wird. Durch Anhäufung des Goldes im Magendarmkanal werden also offenbar, allerdings nur bei sensiblen Personen, das Erbrechen und die Durchfälle hervorgerufen. Die Diarrhöen, die bei spezifischer Darmerkrankung bereits nach kleineren Dosen von Goldkantharidin auftreten, sind als Ausdruck lokaler spezifischer Reaktion aufzufassen. Einige wenige Patienten klagen nach größeren Dosen über Eingenommensein des Kopfes, Kopfschmerzen und allgemeines Unbehagen, die jedoch nach 24 Stunden längstens verschwunden sind.

Viermal wurde nach Injektion von Goldkantharidin nach einer Dosis von 0,1 g Ikterus beobachtet, der in leichter Form auftrat und in 5—7 Tagen ohne irgendwelche Nachwirkung verging. Kleinere Dosen, mit denen dann nach einer Pause von 1—2 Wochen weiterbehandelt wurde, erwiesen sich auch in diesen Fällen als unschädlich. Zweimal trat eine Stomatitis auf. Sie machte besonders an der Zunge entzündliche Erscheinungen, neben Speichelfluß und Zahnfleischrötung.

Der Verlauf ist ungleich gutartiger als bei der Quecksilberstomatitis und wird nach denselben Prinzipien wie diese zu behandeln sein.

In der überwiegenden Mehrzahl ist das Allgemeinbefinden auch der Schwerkranken während der Reaktionszeit nicht gestört. Die Patienten berichten im Gegenteil über den günstigen Einfluß auf das subjektive Befinden, der nach jeder Injektion zunimmt. Der Appetit nimmt zu, das Körpergewicht steigt an, und man gewinnt geradezu den Eindruck, als ob eine fortlaufende Entgiftung der spezifischen Toxine stattfände.

Besondere Aufmerksamkeit wandten wir dem Verhalten der Nieren während der Behandlung mit Goldkantharidin zu. Die Deutung eines Eiweißbefundes im Harn Tuberkulöser wird durch die Fälle toxischer und orthotischer Albuminurie kompliziert, mit denen wir es in vier Fällen offenbar zu tun hatten, bei denen Spuren von Albumen auftraten, die bei weiterer Behandlung schwanden und nicht mehr wiederkehrten. Somit können wir sagen, daß auch bei äußerst hinfälligen Patienten eine Nierenschädigung niemals beobachtet wurde. Prinzipiell anders verhalten sich die Nieren, die nachweislich erkrankt sind. Es kommt dann nach Goldkantharidin zur Vermehrung des Eiweißes und der geformten Elemente, als Ausdruck einer lokalen Reaktion. Da es sich jedoch bei uns nur um drei Fälle schwerster Allgemeintuberkulose handelte, läßt sich ein endgültiges Urteil über die Einwirkung des Goldkantharidins auf die spezifische Nierenerkrankung bei Abwesenheit oder minimaler Beteiligung von anderen tuberkulösen Organerkrankungen noch nicht fällen. Solche haben uns nicht zur Verfügung gestanden.

Gleiches Gewicht maßen wir der Blutkontrolle bei, die die Frage der Hämolyse klären sollte, auf deren Konto vielleicht der Ikterus gesetzt werden konnte. Beim Aurum-Kaliumcyanatum hatten auf diese Möglichkeit Bruck und Glück hingewiesen, und Hauck glaubte auf Grund eines letal verlaufenen Falles von ausgedehntem Lupus diesem Mittel, das er als schweres Blutgift bezeichnet, die Schuld am Exitus zuschreiben zu sollen. Er fand auch bei anderen Patienten eine konstante Abnahme der Blutelemente bei Behandlung mit dem Aurum-Kalium cyanatum (bis zu 2 Millionen bei den Erythrozyten).

Das Resultat von 120 ausführlichen Blutstaten (vom Volontärassistenten Thilenius ausgeführt) läßt sich dahin zusammenfassen, daß bei 19 Patienten der Befund vor und nach der Injektion von Goldkantharidin gleich blieb, 4 Patienten zeigten eine Zunahme sämtlicher Blutbestandteile (Erythrozyten bis zu 1 Million), 11 Kranke eine Abnahme in denselben Grenzen, die bei weiteren Infusionen nicht mehr eintrat. (Der Lungenbefund war bei der letzten Gruppe in sämtlichen Fällen bis auf einen schwer, Diazo war positiv, die Prognose infaust). Die Ausstrichpräparate zeigten gleichfalls keine wesentliche Abweichung von der Norm.

Einen weiteren Aufschluß darüber, ob ein Untergang roter Blutkörperchen stattfindet, bietet die Urobilinprobe. Bei 10 Patienten wurde der Harn daraufhin untersucht. Nur nach den ersten Infusionen fand sich bisweilen ein schwach positives Resultat. Sonst wurde Urobilin überhaupt nicht konstatiert oder in Spuren, die nicht über die Norm hinausgingen.

Aus alledem können wir schließen, daß das Goldkantharidin nicht als Blutgift anzusehen ist. Nur bei Schwerkranken, wo wir eine Labilität auch der Blutzellen annehmen müssen, ist Vorsicht geboten. Es empfiehlt sich also bei Patienten, die dauernd auf dem Gewicht stehen bleiben oder Gewichtsabnahme während der Behandlung zeigen, die Blutkontrolle auszuführen oder die Urobilinprobe anzustellen, aus deren Resultaten rechtzeitig ein Rückschluß möglich ist, ob die Behandlung fortzusetzen ist.

Die Diazoreaktion, die bei fast allen klinischen Patienten ausgeführt wurde, trat, wie auch sonst festgestellt ist, nur bei den schwerer Erkrankten auf. In 3 Fällen sahen wir einen positiven Diazo negativ werden, was übrigens auch bei reiner hygienisch-diätetischer Behandlung bisweilen als Symptom einer Wendung zum Besseren eintritt.

Hämoptoë wurde einmal bei einer Patientin im Beginne der Behandlung beobachtet. Nach einer Pause von einem Monat wurde sie weiter behandelt und vertrug die folgenden 14 Injektionen glatt, sodaß der Kehlkopf zur Ausheilung kam und die Lungen deutliche Besserung aufwiesen. Bei einer im sechsten Monat Graviden trat nach der zweiten Infusion eine leichte Uterusblutung auf, die sich bei weiterer Fortführung der Behandlung nicht mehr wiederholte.

Bemerkenswert war in einigen Fällen das wechselseitige Verhalten von Tuberkulin und unserem Mittel. Bei mehreren Patienten, die eine stark positive Pirquetsche Reaktion zeigten, sahen wir sie nach einigen Injektionen schwach positiv bis negativ werden, während sie in anderen Fällen unbeeinflusst blieb. Alttuberkulin, das vor der Behandlung deutliche Reaktionen in Form von Temperaturerhöhung und Herderscheinungen auslöste, wurde in denselben Dosen nach einigen Injektionen von Goldkantharidin gänzlich reaktionslos vertragen. Auf eine konsequente Kombination von Tuberkulin und unserem Präparat haben wir bisher verzichtet, solange wir die Wirksamkeit alleiniger Goldkantharidinbehandlung noch nicht genau festgestellt hatten.

Mit größerer Regelmäßigkeit als die Allgemeinreaktionen treten nach Zuführung von Goldkantharidin die lokalen akuten Veränderungen im tuberkulösen Gewebe auf. Besonders geeignet zu deren Beobachtung sind die zutage liegenden tuberkulösen Erkrankungen der Haut (Lupus) und des Kehlkopfes. An ihnen sehen wir während der ersten 6 bis 24 Stunden nach der Injektion einen charakteristischen Symptomenkomplex sich abspielen, der an die Tuberkulinreaktion erinnert. Lupöse Stellen röten sich, schwellen an, um nach weiteren zwei- bis dreimal 24 Stunden vermehrte Anschwellung und Abblassung zu zeigen. Bleiben jedoch Rötungen und Schwellungen aus, so dokumentiert sich die örtliche Beeinflussung nur durch zunehmende Abblassung und Resorption, sowie durch fortschreitende Reinigung der ulzerierten Stellen und deren Ueberhäutung. Am deutlichsten pflegen diese lokalen Veränderungen nach den ersten Injektionen zu sein. Es tritt dann eine Periode ein, in der die vielleicht nur noch phaneroskopisch sichtbaren Knötchen, bereits in anscheinend normale resp. narbige Umgebung eingebettet, der Behandlung widerstehen. Konsequente Durchführung der Injektionen (30, 40 und mehr) führte aber auch hier noch vielfach zum Ziele. Das exquisit konservierende Endresultat, das auch nach Resorption ausgedehnter Infiltrate und Abheilung von Ulzerationen fast völlig normale Verhältnisse schafft, dürfte neben der Abkürzung der Behandlungsdauer die gehäufte Goldzufuhr rechtfertigen, von der wir in unkomplizierten Fällen niemals eine Schädigung des Patienten gesehen haben.

Im Kehlkopfe beobachteten wir ein analoges Verhalten der erkrankten Partien, in denen die Reaktion bisweilen auch subjektiv als Kribbeln und Hämmern empfunden wird. Objektiv finden sich Rötung und Schwellung, die nach Abklingen der Reaktion über den vor der Injektion bestehenden Grad zurückgehen können. Oder aber es bleiben diese akut entzündlichen Erscheinungen aus, und der allmähliche Rückgang der Oedeme und Infiltrate deutet allein auf die resorptiven Vorgänge im tuberkulösen Gewebe hin. Was die sich daran anschließenden Heilungsvorgänge betrifft, so ist es bei dem unendlich wechselnden Befunde der tuberkulösen Erkrankung im Kehlkopfe schwer, ein einheitliches Verhalten zu schildern. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Schluckschmerzen günstig beeinflusst werden und bisweilen nach wenigen Injektionen schon ganz aufhören. In Fällen von Perichondritis sind sie am hartnäckigsten. Die Stimme wird meist als eines der ersten Symptome wesentlich gebessert. Die Stenosen gehen oft zurück, können aber bisweilen auch infolge von Schwellungen als Ausdruck lokaler akut entzündlicher Reaktion zunehmen. Der schleimig-schmierige Belag der entzündeten Schleimhaut nimmt, parallellaufend ihrer Abblassung und Anschwellung, ab. Die Ulzerationen beginnen sich zu reinigen, woran sich in den günstig verlaufenden Fällen Epithelisierung anschließt. Der Rand großer, scharfzackiger Geschwüre nimmt weiche, wellenförmige Konturen an, starre, rigide Tumoren werden weich und nachgiebig und zeigen steten

Rückgang. Geschlossene Infiltrate werden langsam resorbiert. Die einseitigen Stimmlippenrötungen und Infiltrate, die bisher jeder Therapie trotzen, weil die Entzündung unter der intakten Oberfläche lag und durch örtliche Behandlung nur gesteigert wurde, werden ganz besonders prompt beeinflusst. In veralteten Fällen bleiben jedoch Verdickungen zurück, von denen es häufig schwer ist zu sagen, ob ihnen nicht bereits eine Bindegewebige Narbe zugrunde liegt. Ihr weiteres Schrumpfen bei entlassenen Patienten, die zur Nachkontrolle bestellt waren, spricht für eine solche Annahme. In vereinzelt Fällen trat nach Ueberhäutung von Ulzerationen eine Zunahme der Tumorbildung auf. Am exstirpierten Tumor ließ sich der Grund dafür in einer exzessiven Bindegewebswucherung, dem natürlichen Heilungsvorgange der Tuberkulose, feststellen.

Auch in der Lunge lassen die physikalischen Untersuchungsmethoden eine deutliche Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses durch die Injektionen erkennen, besonders in initialen Fällen. Während der ersten 24 Stunden läßt sich dann eine Zunahme der Dämpfung, Veränderung des Atemgeräusches, Vermehrung der Rhonchi konstatieren, welche Symptome in einigen Tagen bis auf den früheren örtlichen Status prompt zurückgehen. Husten und Auswurf sind oft während der Reaktion vermehrt, um mit ihrem Abklingen gleichfalls wieder abzunehmen. Besonders in letzter Zeit haben wir dann nach Verlauf mehrmonatlicher Behandlung deutlich auch den Rückgang der chronischen Befunde feststellen können.

Was die 100 behandelten Fälle an betrifft, so sind wir weit entfernt, bereits nach 12 Monaten eine eindeutige Statistik über Heilerfolge geben zu wollen. Bei der Kehlkopftuberkulose insbesondere sind wir uns einig, daß dazu ein Zeitraum von zwei bis drei Jahren unerlässlich ist. Erst dann ist es möglich zu entscheiden, ob die erzielten Erfolge von Dauer sind oder vorübergehende waren. Mit den in der ausführlichen Publikation gebotenen Krankengeschichten bezwecken wir, einen Beleg zu liefern dafür, was mit Goldkantharidin in dieser kurzen Zeit bereits erzielt werden konnte. 9 Fälle schwerster Allgemeintuberkulose unterzogen wir der Goldkantharidinbehandlung, obwohl die ausgedehnte Erkrankung des Kehlkopfes und der Lungen, meist auch des Darmes und der Nieren, einen Heilerfolg von vornherein absolut ausschloß. Jedoch konnten wir auch hier noch Erleichterung des Zustandes schaffen und jedenfalls im Kehlkopfe noch eine günstige Beeinflussung erzielen, deren subjektive Wirkung sich u. a. in der Milderung der Schluckschmerzen äußerte. Im übrigen sahen wir auch hier die geschilderten Zeichen von Resorptionsvorgängen.

Eine deutlich günstige Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses konnten wir in fast allen übrigen Fällen konstatieren. Wir wählen davon 18 Krankengeschichten aus, die einen günstigen Verlauf nahmen und die zugleich kurzen Aufschluß geben über die Art und Weise der Behandlung, sowie über die angewandten Dosen, die Nebenerscheinungen etc. Besonders betont sei, daß wir die Patienten ausschließlich mit Goldkantharidin intravenös behandelt haben, also ohne gleichzeitige Anwendung innerlich verabreichter oder lokal applizierter Medikamente und ohne chirurgischen Eingriff. Nur in 9 Fällen gebot uns der Zustand der Patienten, von diesem Prinzip abzuweichen. Es handelte sich dabei um Stenosen oder hochgradige Schlingbeschwerden, die schnelle Hilfe erforderten. Wir machten Alkoholinjektionen in den N. laryngeus superior oder injizierten Novokainlösung submukös oder kürettierten. Die exzidierten Partikel wurden, ebenso wie das gewonnene Sektionsmaterial, histologisch verarbeitet und boten uns die Möglichkeit, wichtige Aufschlüsse zu erlangen über die Heilungsvorgänge bei der Behandlung mit Goldkantharidin.

Erst in letzter Zeit sind wir zu Versuchen übergegangen, den Erfolg von Goldkantharidin allein durch Kombination zu steigern und zu beschleunigen. In erster Reihe kommen die lokalen chirurgischen Eingriffe in Betracht, besonders an den Teilen des Kehlkopfes, die zur Stimmbildung nicht erforderlich sind, wie die Hinterwand, die Taschenbänder und der Kehledeckel. Das Stimmband sollte möglichst allein durch die Goldwirkung zur Ausheilung gebracht werden, um jeden arte-

fiziellen Defekt an ihm zu vermeiden, der die Gefahr einer Stimmanschädigung in sich schließt. Von physikalischen Methoden käme Bestrahlung mit Sonnenlicht, sowie überhaupt die strahlende Energie (Röntgen, Radium) in Frage. Von medikamentösen Kombinationen haben wir in 20 Fällen das Arsen versucht, ausgehend von der Beobachtung, daß arsenfeste Tuberkelbazillen (Ruppel) bereits in einer Verdünnung von 1 zu 100 Millionen Goldkantharidin gehemmt werden. Eine solche wechselseitige Potenzierung der Giftigkeit findet auch beim Menschen statt, da sämtliche Patienten Leibschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsabnahme nach Solutio Fowleri und subkutanen Injektionen von Natrium cacodylicum aufwiesen. Arsen ist also bei Goldkantharidin absolut auszuschließen. Ob Salvarsan eine Ausnahme bildet, können wir infolge noch zu geringer Erfahrung nicht entscheiden; größte Vorsicht aber ist jedenfalls geboten.

Zusammenfassung. Das Goldkantharidin ist ein die Tuberkulose spezifisch angreifendes Mittel, von dessen intensiver Heilwirkung bei Kehlkopftuberkulose wir uns in einjähriger klinischer Beobachtung überzeugt haben. Der nächsten Zukunft ist es vorbehalten, für die verschiedenen Grade der Ausbreitung und die verschiedenen Organlokalisationen dieser Krankheit den besten Modus der Dosierung und der Häufigkeit der Injektionen nach Ueberlegung und Erfahrung festzustellen. Außerdem hat das Mittel in den angegebenen Dosen seine Unschädlichkeit bewiesen und berechtigt also zu ausgedehnter Nachprüfung.

Die Theorien und Hypothesen, insbesondere unser Deutungsversuch der Wirkung des Goldkantharidins auf das tuberkulöse Granulationsgewebe werden in der ausführlichen Publikation, die in Brauers Beitr. z. Klin. d. Tbc. erscheint, mitgeteilt werden.

Das Präparat wird zurzeit von einigen Klinikern bei Lungen-, chirurgischer, gynäkologischer und infantiler Tuberkulose sowie bei Lupus und Lepra nachgeprüft. Ehe diese Untersuchungen nicht zu einem gewissen Abschluß gelangt sind und die therapeutische Verwertbarkeit des Mittels in einwandfreier Weise erbracht haben, ist das Mittel im Handel nicht erhältlich.

Schließlich möchten wir an dieser Stelle noch ausdrücklich betonen, daß es im Interesse einer wissenschaftlichen Forschung liegt, wenn Mitteilungen und Ergebnisse über eine neue Therapie ausschließlich in der Fachpresse und nicht in Tageszeitungen, wie dies leider auch dieses Mal wieder geschehen ist, besprochen werden, damit beim Publikum nicht Hoffnungen erweckt werden, von denen man nicht sagen kann, daß sie sich auch auf Grund ausgedehnter klinischer Versuche seinerzeit wirklich erfüllen.