Ueber den klinischen Wert des Cystopurins.

Von Dr. O. E. Loose, Spezialarzt für Harnkrankheiten in Berlin.

Bei der Prüfung des in der vorangehenden Arbeit von Dr. Bergell beschriebenen Cystopurins war ich in der Lage, Beobachtungen zu machen, die zur Mitteilung der Ergebnisse berechtigen und zu weiteren Studien auffordern.

Uebersichten wir die Reihe der sogenannten innerlichen Harnantiseptica, so finden wir bei jeder Veröffentlichung viele Fälle angeführt, in denen sie eine glänzende Wirksamkeit entfaltet haben. Wir finden auch hin und wieder den Versuch, ihre Wirksamkeit auf experimentellem Wege bakteriologisch zu erklären und nachzuweisen. Leider können diese Versuche nicht als beweisend angesehen werden, da im menschlichen Organismus andere Verhältnisse maßgebend sind, als im Laboratoriumsversuch. Als einziger Beweis für die Wirksamkeit eines Mittels werden immer nur die beobachtete Besserung der Erkrankung angeführt und die schließliche Heilung; und doch wissen wir alle, daß hier bedeutende Besserungen schon bei streng durchgeführter Diät und Ruhe beobachtet werden und daß über den Begriff der Heilung auf diesem Gebiet bisher eine Einigung nicht erzielt worden ist. Im Gegensatz zu allen übrigen bisher bekannten inneren Mitteln, die bei Blasenkrankungen und Gonorrhoe benutzt werden, ist es mir nun beim Cystopurin gelungen, seine Wirksamkeit im menschlichen Organismus direkt nachzuweisen.

Cystopurin wurde in 1,0 g-Tabletten zu dreimal täglich zwei Stück gegeben und war im Wasser gelöst beinahe geschmacklos. Beim direkten Genuß schmeckten die Tabletten stark salzig, ließen sich aber auch unzerkleinert gut schlucken. Ueber Magenbeschwerden klagte kein einziger der 45 Patienten, die damit behandelt wurden, obwohl bei vier derselben ein chronisches Magenleiden bestand; der Appetit blieb bei allen gut. In vielen Fällen wurde eine nicht unangebrachte Wirkung auf die Verdauung festgestellt, indem der bis dahin träge Stuhlgang erheblich vermehrt wurde. Die Tätigkeit der Nieren wurde bei allen Patienten sehr angeregt und die Harnmenge vermehrt; Schmerzen in der Nierengegend und Brennen in der Blasengegend traten nicht auf; auch bei Gaben von 10 bis 20 g am Tage, sechs Tage lang fortgesetzt, war eine ungünstige Beeinflussung der Nieren nicht zu beobachten. Weder konnten Eiweiß und Zylinder nachgewiesen werden, noch traten Schmerzen auf, nur war die Darmtätigkeit in diesen Fällen erhöht bis zu fünf breiigen Stühlen am Tage.

Die Wirksamkeit des Cystopurins auf Erkrankungen der Blase habe ich in acht Fällen untersucht, von denen zwei frische Infektionen waren, sechs seit langer Zeit bestanden.

Im ersten Fall handelt es sich um einen Herrn, der sich 48 Stunden vorher einen nicht desinfizierten Katheter in die Blase eingeführt hatte, und sehr erstaunt war, als ich bei der Untersuchung einen frischen Blasenkatarrh mit trübem Urin, zahlreichen Eiterkörperchen und Bakterien feststellte; er selbst hatte bis dahin weder Beschwerden gehabt, noch trübten Urin beobachtet. Nach vier

Tagen war bei dreimal täglich zwei Tabletten der Urin nach brieflicher Mitteilung des Herrn völlig klar; ein vermuteter Stein war nicht in der Blase, dahingegen bestand Prostatahypertrophie mittleren Grades, leichte Trabekelbildung und eine Affektion der Niere.

Im zweiten Fall zeigte sich nach fünftägiger Stuhlverhaltung plötzlich ein Blasenkatarrh, der enorme Mengen von *Diplococcus ureae liquefaciens* enthielt, die bei einmaliger Kaliumpermanganat-spülung von 1:3000 und sechs Tabletten am nächsten Tage bis auf geringe Mengen intracellulär liegender *Diplococci* zurückgegangen waren, während der Urin nur noch ganz leichte Trübung zeigte.

Bei den sechs chronischen Katarrhen handelte es sich in drei Fällen um Entzündung der Blasenschleimhaut infolge hochgradiger, seit langer Zeit bestehender Strikturen, in zwei Fällen um Prostatahypertrophie, in einem Falle um eine durch Querschnittsmyelitis gelähmte Schrumpfblass, die einen Stein enthielt. Alle Fälle zeigten eine auffallend schnelle Besserung; der bis dahin trübe und in zwei Fällen stark riechende Urin wurde klar und verlor den jauchigen Geruch.

Diese gegen alle übrigen Mittel auffallend schnelle Beeinflussung der Blasenkrankung ist unzweifelhaft die Folge des Cystopurins; denn ein Teil der Patienten war monate- und jahrelang vorher mit allen bekannten innerlichen Mitteln, speziell Hexamethylentetramin und Balsamicis, behandelt worden, ohne daß auch nur eine Besserung eingetreten wäre. Es waren natürlich in diesen Fällen dieselben Mittel zur Blasenspülung verwendet worden, wie vor der Einnahme des Cystopurins.

Es fragt sich nun, was ist das wirksame Prinzip des Mittels. Nach der bisherigen theoretischen Annahme, daß im Harn Formaldehyd abgespalten wird, das vernichtend auf die Bakterien wirkt, müßte beim Cystopurin mehr wirksames Formaldehyd sich abspalten, als bei den übrigen Mitteln. Aber auch dies würde eine so schnelle Wirkung nicht erklären, denn auch mit starken Desinfizientien, die wir auf die infizierte Schleimhaut bringen, können wir die ins Gewebe eingedrungenen Bakterien nicht in so kurzer Zeit oder überhaupt nicht zum Verschwinden bringen, also muß dem Cystopurin eine Eigenschaft innewohnen, die die bisherigen Mittel nicht besitzen.

Bei der genauen Beobachtung, der sämtliche Fälle mikroskopisch, cystoskopisch und bakteriologisch unterworfen wurden, zeigte sich bald ein Weg, Aufklärung über diesen Punkt zu erhalten.

Der Fall der gelähmten Schrumpfblass mit Steinhalt war nämlich kompliziert mit einer alten chronischen Gonorrhoe, deren Gonococci unter dem Einfluß des Cystopurins ein eigenartiges, von der Norm abweichendes Verhalten zeigten.

Es ist bekannt, daß der Gonococcus ein ganz bestimmtes Verhalten auf der Schleimhaut und im Sekret aufweist (Bumm); bis etwa zum 13. oder 14. Tage nach der Infektion, d. i. im allgemeinen dem 3. bis 4. Tage des deutlichen Ausflusses, findet er sich teils den großen Epithelzellen in Form von Rasen aufgelagert, teils frei im Sekret, um dann nach Zerstörung der Epitheldecke und seinem Eindringen in die tieferen Schichten bis auf verschwindend wenige Exemplare nur noch intrazellulär im Sekret zu erscheinen, sodaß diese intrazelluläre Lagerung als ganz bestimmtes Charakteristikum des Gonococcus gilt.

In dem betreffenden Falle nun beobachtete ich frei im Sekret liegende *Diplococcen*haufen, die ihrem Aussehen nach unzweifelhaft Gonococci sein mußten, und konnte durch Doppelfärbung ihre Identität nachweisen. Beim sofortigen Aussetzen aller üblichen Blasendesinfektionsmittel bei Weitergabe von Cystopurin traten neben intracellulär liegenden Gonococci sofort zahlreiche solcher extrazellulären auf; es lag also sehr nahe, hierin eine Folge des Cystopurins zu sehen, wenngleich die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, daß die extrazellulären Gonococci aus der Vorsteherdrüse stammten, in deren Sekret man hin und wieder extrazelluläre Gonococci in Haufen findet.

Um diese Wirkung des Cystopurins auf Gonococci festzustellen, wurden nun frische Gonorrhoe-fälle benutzt, die keiner anderen medikamentösen Beeinflussung unterlagen.

Zu diesem Zwecke wurde ein frisch zur Beobachtung kommender Fall gewählt, der infolge hochgradiger Vorhautverengerung ungünstige Bedingungen zur Injektionsbehandlung bot; der Patient kam in Behandlung, um sich seine Phimose operieren zu lassen, da er seit drei Tagen nach seinem ersten Verkehr starkes Brennen

zwischen Eichel und Vorhaut fühle und diese entzündet aussähe. Eine mikroskopische Untersuchung des Sekrets des Orificium ergab bei Doppelfärbung zahlreiche Rasen von Gonococcen auf den großen Plattenepithelien; es wurde sofort durch drei Minuten 5%ige Albarginlösung eingeträufelt, der Vorhautsack gründlich ausgewaschen und ebenfalls damit desinfiziert, der Patient auf den nächsten Tag wieder bestellt. Statt dessen erschien er erst nach acht Tagen mit stärkerem Ausfluß aus der Harnröhre, zahlreichen extra- und intrazellulären Gonococcen und Rasen; seit dem vorhergehenden Tage bestand Brennen beim Urinlassen in der vorderen, etwa 3 cm langen Partie der Harnröhre, der Ausfluß, erst am Morgen bemerkt, war rahmig dick. Der Patient erhält dreimal täglich zwei Tabletten Cystopurin à 1 g. Nach acht Tagen findet man in dem schon seit dem zweiten Tage sehr dünnflüssigen Sekret viele intrazelluläre Gonococcen, zahlreiche große und kleine Lymphzellen mit Gonococcen und zahlreiche Gonococcen frei im Sekret, teils einzeln, teils in Haufen zusammenliegend. Schmerzen hat Patient nur in den ersten Tagen beim Wasserlassen gehabt, dann nicht mehr, auch nicht bei der einzigen Erektion in dieser Woche. Der Urin ist nur in der ersten geringen Portion getrübt, im übrigen völlig klar. Ueberimpft wachsen die Gonococcen leicht auf Blutsrumagar. In den vier weiteren Wochen wird in achttägigen Zwischenräumen jedesmal derselbe Befund erhoben; keinerlei Beschwerden, keine schmerzhaften Erektionen, das Sekret ständig sehr dünnflüssig. Beim Einführen des Endoskops zeigt sich die Schleimhaut der Harnröhre bis auf den Teil innerhalb der Glans völlig normal, doch macht auch das Berühren der kranken Partie keine unangenehme Empfindung.

Bei drei anderen, unter denselben Bedingungen beobachteten Fällen erhielt ich in jeder Beziehung das gleiche Resultat.

Es ergab sich also als Folge der 6 g Cystopurin innerlich unter Ausschluß anderer Medikation bei frischer Gonorrhoe folgendes: Die Gonococcen zeigen ein von den sonstigen Beobachtungen abweichendes Verhalten, denn man findet ständig durch Wochen hindurch zahlreiche frei im Sekret liegende Gonococcen, in mehrkernige Eiterkörperchen eingeschlossene und zahlreiche große und kleine Lymphzellen, die Gonococcen aufgenommen haben; ihre Menge ist unverändert, ihre Fähigkeit sich fortzupflanzen ist nicht geringer geworden, da sie sich leicht züchten lassen. Bei ihrer Färbung fällt nur auf, daß sich die intrazellulären nicht wie sonst gleichmäßig gut färben, auch scheint öfters ihre Form nicht völlig scharf; bei den extrazellulären Gonococcen bemerkt man ziemlich regelmäßig eine scharf umgrenzte glänzende Plasmaschicht, ebenso bei einem Teil der intrazellulären. Das Sekret wird in allen Fällen sofort sehr dünnflüssig, die Schmerzen lassen schnell nach. Die Krankheit blieb stets auf den bei Beginn der Behandlung erkrankten Teil der Harnröhre beschränkt, die Gonococcen waren nicht imstande, sich flächenhaft über die vordere Harnröhre auszudehnen. Es traten wegen der geringen Erkrankungsfläche nie schmerzhaftere Erektionen auf.

Es bestanden also zwei Möglichkeiten: entweder wirkt Cystopurin auf die Gonococcen und hat in diesen Fällen wegen zu geringer Dosis und zu seltener Bepflügelung der erkrankten Fläche mit Urin nicht genügend wirksam sein können, oder es wirkt nur indirekt auf die Gonorrhoe, indem es den Zustand der Harnröhrenschleimhaut in einer für die Gonococcen ungünstigen Weise ändert. Um dies festzustellen, injizierten außerdem die vier Patienten nacheinander 1-, 2-, 5- und 10%ige Cystopurinlösung bis fünfmal täglich in der Dauer von fünf bis acht Minuten; die Injektionen sind völlig schmerzlos, selbst bei Verwendung von 20%iger Lösung durch 15 Minuten. Das Resultat war in allen Fällen in bezug auf die Gonococcen dasselbe. Es fanden sich extra- und intrazelluläre und in Lymphzellen eingeschlossene, auch schien ihre Zahl abzunehmen. Der Ausfluß wurde geringer, jedoch nicht in dem Maße und mit der Schnelligkeit, daß man sich von der Fortsetzung der Versuche ein den bisherigen Ergebnissen überlegenes versprechen konnte. Das Verhalten der Schleimhaut war in allen Fällen dasselbe wie bei der inneren Medikation. Diese Versuchsgruppe wurde nun geteilt; zwei Patienten injizierten bei fortgesetzter innerer Gabe von 6 g Cystopurin täglich Kaliumpermanganat 1:3000; die beiden anderen Albargin 1:1000 viermal täglich durch fünf, resp. drei Minuten. Das Ergebnis war bei beiden Gruppen ein verschiedenes; bei Kaliumpermanganatspülungen erzielte ich entgegen meinen sonstigen Beobachtungen keine Abnahme der Gonococcen, doch blieb der übrige Befund genau derselbe

wie vorher; bei Albargin hingegen zeigten die Gonococcen sofort ein anderes Verhalten, indem sie an Menge abnahmen und nach kurzer Zeit im Sekret nicht mehr nachweisbar waren. In diesem Stadium erhielten diese beiden Patienten wieder 5%ige Cystopurinlösung zur Injektion, und schon am nächsten Tage trat reichlicher, dünnflüssiger Ausfluß mit extrazellulären, intrazellulären und in Lymphzellen eingeschlossenen Gonococcen auf.

In derselben Weise habe ich zehn fernere Fälle mit Cystopurin innerlich und Albargininjektionen behandelt, denselben mikroskopischen Verlauf und die Beobachtung der ersten Fälle bestätigt gefunden. Schien also Cystopurin bei frischer Gonorrhoe ein wertvolles Mittel zur Unterstützung der Injektionsbehandlung zu sein, indem es die Weiterausbreitung der Erkrankung hinderte, so mußte es auch bei den chronischen Formen der Krankheit diese Eigenschaft betätigen können.

Ich habe es infolgedessen in 20 Fällen chronischer Gonorrhoe, die in Behandlung kamen, angewendet und glaube wohl, in dieser Versuchsreihe ziemlich alle Formen chronischer Erkrankung zusammengestellt zu haben, von der seit Monaten bestehenden unkomplizierten Erkrankung der vorderen Harnröhre mit noch immer reichlichem Ausfluß bis zur seit 22 Jahren bestehenden harten Striktur mit ständig trübem Urin. Diese Fälle wurden sämtlich mit Dehnungen und Spülungen behandelt und erhielten innerlich 6 bis 8 g Cystopurin; auch bei ihnen zeigte sich schnell dasselbe Verhalten der Gonococcen, die auch extrazellulär nachzuweisen waren, auch bei ihnen wurde das Sekret sofort dünnflüssiger und der Urin zeigte schnell eine Abnahme der Trübung. Auch hatte ich den unzweifelhaften Eindruck, als ob die Reaktionen nach den Eingriffen geringer waren, und die Harnröhre schneller zu der Norm zurückkehrte; um jedoch ein abschließendes Urteil über diese Gruppe zu fällen, ist die Zeit der Behandlung der Fälle noch zu kurz.

Wir sehen also als Ergebnis der Versuche, daß es gelingt, dem Fortschreiten der gonorrhoeischen Erkrankung durch Einnehmen von 6 g Cystopurin täglich ein Ziel zu setzen. Da nun die Gonococcen trotz starker Lösung nicht abgetötet wurden, sondern sich ständig vermehrten, sich auch auf künstlichen Nährböden weiterzüchten ließen, müssen wir annehmen, daß Cystopurin nicht imstande ist, sie nach Art der desinfizierenden Mittel abzutöten. Vielmehr hat es als sehr wahrscheinlich zu gelten, daß Cystopurin den Zustand der Schleimhaut ändert und zwar wahrscheinlich in der Weise, daß es den Gonococcen unmöglich ist, in das Gewebe einzudringen.

Wir sahen also bisher das Verhalten der gesunden Schleimhaut, die gegen Infektion geschützt wird, wir sahen ferner das eigenartige Verhalten der Gonococcen, das auch in der ersten Zeit der Albarginwirkung dasselbe wie vorher blieb, d. h. es gelang dem sonst so vorzüglich wirkenden Albargin nicht, die frei im Sekret liegenden Gonococcen abzutöten. Es muß also die Wirkung des Albargins und der Silbersalze im allgemeinen eine andere sein, als wir bisher geglaubt haben, d. h. keine desinfizierende.

Vergegenwärtigen wir uns in der Erinnerung die Bilder, die wir beim Abheilen einer frischen Gonorrhoe bisher gesehen haben, so traten nach einer gewissen Dauer des rein eitrigen Stadiums allmählich im Sekret epitheloide Zellen auf, die erst vereinzelt, nach und nach an Menge zunahmen, bis sich schließlich, nach Verschwinden der Leukocyten und Bakterien, eine feste Schleimhautdecke bildete. Dieser Heilungsvorgang dauerte nach der Art der Mittel verschieden lange Zeit, ging am schnellsten bei den Silbersalzen Albargin und Protargol und am langsamsten bei den Adstringentien vor sich.

Ganz anders zeigt sich der Verlauf der Gonorrhoe bei innerer Cystopurindarreichung. Geben wir nur innerlich Cystopurin, so sehen wir sofort zahlreiche Lymphocyten auftreten, die das Bestreben zeigen, Gonococcen in sich aufzunehmen; ihre Zahl nimmt zu, wenn wir adstringierende Lösungen nebenbei injizieren, und ist am größten bei Injektionen von Albargin und Protargol. Es ruft also unzweifelhaft Cystopurin eine vermehrte Einwanderung von Lymphocyten hervor, genau wie es die Lösungen tun, die wir injizieren, und diese Lymphocyten sind es, die die Gonococcen vernichten. Die Wirkung der injizierten Lösungen verstärkt also ebenso die Wirkung des

Cystopurins, wie dies umgekehrt die Wirkung der injizierten Mittel vermehrt. Daß die Leukocyten nicht Gonococcen in sich aufnehmen und vernichten, halte ich für sicher, doch überschreitet die Erörterung dieser Frage den Rahmen dieser Arbeit und muß ebenso wie die feineren Vorgänge bei der Heilung der Gonorrhoe weiterer Mitteilung vorbehalten bleiben. Denselben Vorgang wie bei der Gonorrhoe sehen wir ebenso bei den bakteriellen Erkrankungen der Blase, bei denen ebenfalls die gemeinsame Anwendung von Cystopurin innerlich und Spülungen zu einer auffallend schnellen Besserung führte. Ich glaube auch, daß wir bei Nierenbeckenkatarrhen durch dieselbe gemeinsame Anwendung zu einem befriedigenden Ziele kommen werden; jedenfalls verspricht ein in Behandlung befindlicher Fall schon jetzt ein gutes Resultat.

Mithin sehe ich im Cystopurin¹⁾ einen chemischen Körper, der imstande ist, in den Gebieten, die er berührt, den Lymphstrom zu beeinflussen und dadurch in der Weise eine Heilung herbeizuführen, wie wir sie bei künstlicher Hyperämie sehen. Die vorerwähnte Eigenschaft des Cystopurins, eine flächenhafte Ausbreitung der Krankheit zu verhindern, läßt es ferner denkbar erscheinen, daß wir Cystopurin als Prophylacticum gegen Gonorrhoe verwenden lernen.