Grundlagen und Ergebnisse der lokalen Behandlung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen.²⁾

Von Dr. A. Ephraim in Breslau.

I. Bisherige Methoden. Daß die bisherigen Behandlungsmethoden in einer großen, vielleicht der größeren Zahl chronischer Bronchialerkrankungen versagen, wird durch die vielen ungeheilten Fälle erwiesen. Innere Medikamente, von denen eine zweifellose Wirksamkeit wohl nur dem Jod zukommt, pflegen nur — und auch das nicht in allen Fällen — eine vorübergehende Erleichterung der Expektoration zu schaffen. Inhalationen von zerstäubter Flüssigkeit sind völlig nutzlos; bronchoskopische Untersuchungen beim Menschen³⁾ sowie Tierversuche⁴⁾ zeigen, daß die im günstigsten Falle in die Bronchen gelangenden Mengen so minimal sind, daß von ihnen auch nicht die geringsten therapeutischen Wirkungen erwartet werden können, zumal für die Inhalation naturgemäß nur Substanzen verwendet werden können, die ganz oder fast indifferent sind. Völlig versagt auch der neuerdings in den Handel gekommene Medikamentenvernebler, dem wegen der außerordentlich feinen Zerstäubung der Flüssigkeit, die er bewirkt, die Fähigkeit nachgerühmt wird, diese bis in die feinen Bronchen eindringen zu lassen. Versuche an Kaninchen mittels Farbstofflösungen

¹⁾ Die ausführliche Publikation mit genauen Krankengeschichten und Tabellen erfolgt in Brauers Beiträgen in kurzer Zeit. — ²⁾ Nach einem auf dem III. Internationalen Laryngologen-Kongreß in Berlin gehaltenen Vortrag. — ³⁾ Ephraim, Archiv für Laryngologie, Bd. 24. — ⁴⁾ Kaestle, Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie 1907/08, Bd. 11.

haben mir ergeben, daß dies nicht im mindesten der Fall ist; ja sogar die unmittelbare Einleitung des in der Tat sehr feinen, rauchartigen Zerstäubungsnebels in die Trachea führt lediglich zu einem Niederschlag in der nächsten Nähe der Einführungsstelle, ohne daß die Bronchien, ja auch nur die Bifurkation erreicht werden.

Nur Dämpfe scheinen auf dem Wege der Inhalation in die Tiefe zu gelangen; abgesehen von der desodorierenden und vielleicht sekretionsbeschränkenden Wirkung des Terpentins und anderer balsamischer Substanzen bei putriden Prozessen ist jedoch eine therapeutische Wirksamkeit nicht erwiesen.

II. Ist eine örtliche Behandlung der Bronchien möglich? Wenn man einem Tier — ich habe die Versuche an einer größeren Zahl von Kaninchen und Hunden gemacht — einen Zerstäuber in einen Hauptbronchus einführt, durch diesen Farbstofflösung einstäubt und zur Vermeidung von Diffusion und Aspiration die Lungen sogleich herausnimmt, so findet man große Partien der entsprechenden Lunge diffus gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß in diesem Gebiet nicht nur die Wände der großen, kleineren und kleinsten Bronchien, sondern auch die der Alveolen völlig gefärbt sind. Andere Teile der Lunge zeigen nicht diese diffuse, sondern eine fleckweise Färbung, entsprechend größeren Ästen und den von ihnen abgehenden Verzweigungen, wieder andere erscheinen für das bloße Auge normal, lassen aber oft mit der Lupe oder dem Mikroskop die feineren Bronchien gefärbt erscheinen.

Die diffus infiltrierten Partien sind umso größer, je größer die verbrauchte Flüssigkeitsmenge und je stärker der angewendete Druck ist. Der letztere ist von ganz wesentlicher Bedeutung; ist er zu gering, so dringt die Flüssigkeit nicht bis in die kleinsten Bronchien ein. Beim Hunde erfolgt die völlige Durchtränkung des Lungengewebes, wenn der Druck an der Zerstäuberdüse etwa 30 cm Hg beträgt; eine Beeinflussung der Respiration trat hierdurch niemals ein.

Führt man die Zerstäuberdüse in den oberen Teil der Trachea, so dringt die zerstäubte Flüssigkeit auch bei Anwendung starken Druckes nur zu einem geringen Teil in die Bronchialzweige der einen oder der anderen Seite; das Gros bleibt in der Trachea, an der Bifurkation und im Anfangsteil der Hauptbronchien liegen. Führt man den Zerstäuber durch eine tiefe Tracheotomie in den unteren Trachealabschnitt, so dringt die Flüssigkeit je nach der Stellung der Düse in den einen oder den anderen Bronchus; indes wird auch dann ein erheblicher Teil auf dem Bifurkations-sporn niedergeschlagen. Demnach kann man mit Sicherheit die kleinen Bronchien nur erreichen, wenn man die Spitze des Zerstäubers in einen Hauptbronchus selbst einführt. Nur den rechten Oberlappen kann man bei Hunden und Kaninchen nicht vom Hauptbronchus erreichen, weil sein Ast meist in, bisweilen über der Höhe der Bifurkation von der Trachea abgeht. Will man also den rechten Oberlappen sicher infiltrieren, so muß man in seinen Ast selbst mit einem abgeboenen Zerstäuber eingehen, was beim Hunde ohne Schwierigkeit im Bronchoskop gelingt.¹⁾

Diese Tierversuche zeigen, daß durch endobronchiale Zerstäubung Flüssigkeit bis in die kleinsten Bronchien aller Lungenabschnitte eingeführt werden kann.

III. Technik beim Menschen. Ich habe diese schon früher²⁾ beschrieben und will sie hier nur kurz skizzieren.

A. Man benutzt entweder das Bronchoskop und kann dann unter Leitung des Auges mittels geraden oder an der Spitze abgeboenen Zerstäubers in die großen Bronchien oder in die einzelnen Äste eingehen. Die Einführung in die Unterlapp'n'ste sowie in den rechten Ober- und Mittellappenast ist für den geübten Arzt leicht; in den linken Oberlappenast ist sie meist nur unter starker Verdrängung möglich. Indes sei bemerkt, daß für die Behandlung gerade der Oberlappen begründete Indikationen vorläufig wohl sehr selten sind. Vielmehr ist bei den häufigen diffusen oder auf die unteren Abschnitte beschränkten Erkrankungen der Bronchien die Einführung des Zerstäubers in den Hauptbronchus auszeichnend.

B. Dies kann, wie ich gezeigt habe, in einer Weise geschehen, die nicht nur den Patienten viel weniger belästigt,

als die Einführung des Bronchoskops, sondern auch die Ausführung der Behandlung jedem Arzt, der instande ist, unter Leitung des Auges eine Sonde in den Kehlkopf einzuführen, ohne besondere Vorübung ermöglicht. Nach Anästhesierung der Glottis (durch Einspritzung oder Einpinselung) und der Trachea (durch Zerstäubung mittels eines abgeboenen, durch die Glottis eingeführten Zerstäubers) wird mit Hilfe einer Kanüle¹⁾ ein biegsamer Zerstäuber unter gewissen Bewegungen des Oberkörpers nach Belieben in den rechten oder linken Bronchus eingeführt; von der Lage des Instruments überzeugt man sich einerseits durch Auskultation des lauten Geräusches, welches eingeblasene Luft oder Sauerstoff auf der betreffenden Seite hervorruft, andererseits mit Hilfe der auf dem Instrument angebrachten Zentimeter-Einteilung. Dieser Feststellung folgt die Einstäubung der medikamentösen Flüssigkeit, wobei man, um möglichst große Gebiete zu erreichen, das Instrument langsam auf und ab führt. Näheres über dessen Handhabung ist in den oben angeführten Publikationen enthalten.

Als Triebkraft für den Zerstäuber benutzt man ein kräftiges Doppelgebläse für Handbetrieb oder komprimierte Luft oder komprimierten Sauerstoff. Verwendet man ölige Flüssigkeit, so ist ein viel stärkerer Druck erforderlich, als ihn der Handbetrieb zu liefern vermag. Der zur Zerstäubung verwendete Druck darf, wenn man die kleineren Bronchien erreichen will, nicht zu gering sein; ich wähle ihn beim Erwachsenen so, daß der Flüssigkeitsnebel bei wagerechter Haltung des Zerstäuberrohres in einer Länge von etwa 75 cm erkannt werden kann. Dies entspricht einem Druck von etwa 30 cm Hg an der Düse. Der Druck des Flüssigkeitsnebels selbst ist unvergleichlich geringer und wird von den meisten Menschen ohne jede Reaktion getragen, wobei natürlich vorausgesetzt ist, daß das Zerstäuberrohr so dünn ist, daß es das Lumen des Bronchus bei weitem nicht ausfüllt. Eine Beeinflussung der Atmungsweise durch die Einstäubung habe ich nicht gesehen, aber bei manchem leichten Husten, der eine Verminderung des Druckes erforderte. Narcotica sind im allgemeinen für die Ausführung der Prozedur nicht erforderlich. Nur bei Patienten, die an ständigem starken Husten leiden oder sonst sehr empfindlich sind, empfiehlt sich die vorherige innerliche Verabreichung einer mäßigen Morphiumgabe.

IV. Therapeutische Ergebnisse. Bisher habe ich 161 Kranke endobronchial behandelt, die sämtlich vorher lange Zeit in anderweitiger ärztlicher, aber erfolgloser Behandlung gestanden hatten. 22 litten an chronischer oder subchronischer katarrhalischer Bronchitis. Bei 18 von ihnen trat, meist schon nach einmaliger endobronchialer Einstäubung, eine so erhebliche Steigerung und Erleichterung der Expektoration, gleichsam eine Umstimmung der Expektoration ein, daß eine weitere Behandlung zur völligen Beseitigung der Beschwerden nicht erforderlich war. Die eingestäubte Menge betrug für gewöhnlich 5—7 ccm auf jeden Bronchus; benutzt wurde meist eine Lösung von Novokain 2,0, Suprarenin. solut. (1:1000) 10,0, physiologischer Kochsalzlösung ad 100,0; in einigen Fällen wurde statt der letzteren eine 5 %ige Lösung von Ammon. jodat. (cave: alkalische Reaktion) verwendet. Ganz besonders bewährte sich in Fällen von trockener chronischer Bronchitis der Zusatz von reinem Jod zu letzterer Lösung (Tinct. Jodi 1,0 Alcoh. 9,0; davon ein bis zwei Tropfen). In Fällen mit stärkerer Sekretion erwies sich die nachträgliche Einstäubung einer 1/8 %igen Lösung von Argent. nitr. nützlich.

In zwei Fällen von lange bestehender citriger Bronchitis wurde schon nach wenigen Einstäubungen von 5—10 %iger Terpentinemulsion, der ebenfalls Suprarenin zugesetzt war, ein ganz erheblicher Nachlaß, durch Fortsetzung der Behandlung ein völliges und bisher andauerndes Versagen der Sekretion erzielt.

Nach der Einstäubung von 10 %iger Terpentinemulsion wie auch nach der erwähnten Arg. nitr.-Lösung tritt meist etwas Husten ein, während dies bei den übrigen hier erwähnten Medikamenten nicht der Fall ist.

¹⁾ Als Injektionsflüssigkeit habe ich Methylenblau, Gentianaviolett, Indigkarmin und Eisenchloridlösung (mit nachfolgendem Einlegen in Schwefelammonium) benutzt. Leider ist es mir nicht gelungen, mikroskopische Dauerpräparate zu erhalten, da die Färbung bei der Präparation ganz oder mindestens zum großen Teil verloren geht. Zur mikroskopischen Untersuchung ist daher die möglichst sofortige Herstellung von Gefrierschnitten zu empfehlen. Die Tierversuche habe ich teils im Pharmakologischen, zurzeit unter Leitung von Herrn Prof. Biberfeld stehenden Institut der hiesigen Universität, teils im Privatlaboratorium von Herrn Prof. Rosenfeld gemacht.

²⁾ Archiv für Laryngologie, Bd. 24, I. c. Berliner klinische Wochenschrift 1910, No. 27. u. 28. Archives internat. de Laryngologie etc. Tome XXXI.

¹⁾ Als Ersatz derselben hat v. Tóvölgyi neuerdings (Berliner klinische Wochenschrift 1911, No. 23) einen Drahtbügel angegeben, der mir jedoch keine besonderen Vorzüge zu haben scheint.

Ein Fall von Bronchiektasie ist nach 15maliger endobronchialer Behandlung soweit hergestellt, daß seit einem Jahre täglich nur noch 5—7 ccm eines ganz geruchlosen Sputums entleert werden, während es vorher sehr fétide war und 120—150 ccm betragen hatte. Ein zweiter Fall ist seit kurzem in Behandlung; dieser hat hier jetzt schon eine starke Verminderung des Auswurfs (von 250 auf 60 ccm), zugleich eine erhebliche Verflüssigung und völlige Geruchlosigkeit desselben sowie bedeutende subjektive Erleichterung des Patienten zur Folge gehabt. — Die Behandlung besteht in diesen beiden Fällen in Einstäubung von Terpentin und anderen ätherischen Ölen, Jodoform und Jodolemulsion, der meist eine Auswaschung des erkrankten Gebiets mit H_2O_2 vorangeschickt wird. Wir dürfen hier wohl um so bessere Resultate erwarten, je früher die lokale Behandlung vorgenommen wird.

In einem Falle von chronischer Pneumonie des linken Unterlappens sowie in einem von allerdings sehr ausgedehnter beiderseitiger Lungengangrän hatte das Verfahren, das übrigens im letzteren wegen großer Schwäche der Kranken nur versuchsweise angewendet wurde, keinen Einfluß.

Die Mehrzahl meiner Beobachtungen bezieht sich auf Asthma bronchiale: ich habe bisher 133 Asthmatiker endobronchial behandelt. Hierbei hat sich folgendes ergeben: Die endobronchiale Einstäubung von Suprarenin, am besten in Verbindung mit Novokain, hebt regelmäßig bestehende asthmatische Beschwerden und Erscheinungen innerhalb weniger, höchstens 30 Minuten auf, der Atem wird so leicht, wie es die Patienten nicht gewöhnt sind, die Rasselgeräusche verschwinden. Dabei, wie überhaupt für den ganzen Erfolg der Behandlung spielt es keine Rolle, ob die Einstäubung im Bronchoskop oder mit dem biegsamen Spray gemacht wird, ob Expektorat während derselben eintritt oder nicht. Dieser Zustand des völligen Freiseins von Atembeschwerden dauert bei der Mehrzahl der Patienten lange Zeit fort (Wochen, Monate, über ein Jahr); dagegen erfolgt in den allermeisten Fällen einige Stunden nach der Behandlung ungewohnt leichte Expektorat von reichlichen dicken Schleimmassen, die einige Tage, sich allmählich verringernd, anhält. In anderen, selteneren Fällen treten die Erscheinungen nach einer kürzeren Pause wieder auf, um nach ein oder mehrere Male wiederholter endobronchialer Behandlung für lange Zeit zu verschwinden; nur in relativ wenigen Fällen bleibt dieser Erfolg auch dann aus. Während, wie gesagt, der unmittelbare, mindestens einen Tag anhaltende Einfluß der endobronchialen Behandlung so gut wie ausnahmslos eintritt, sind also die Dauererfolge verschieden. Ueber sie gibt die nachfolgende Zusammenstellung Aufschluß.

Unter den behandelten 133 Asthmatikern befanden sich 13, bei denen die Krankheit vorher in großen, ganz beschwerdefreien, meist mehrmonatigen Intervallen in Form von kurzen, höchstens einige Tage dauernden Anfällen aufgetreten war. Bei dieser periodischen Form des Asthma waren die Erfolge der Behandlung nur sehr bescheiden. Von zehn Patienten, deren Ergehen weiter verfolgt werden konnte, blieben nur drei bisher von weiteren Anfällen verschont.

In sechs weiteren Fällen, in denen es sich um ausgesprochenes neurasthenisches Asthma handelte, war nur zweimal ein dauernder Erfolg festzustellen.

In einem Fall von Heuasthma verschwanden nach einmaliger Behandlung die asthmatischen Erscheinungen unter Auftreten von sehr reichlicher Expektorat sofort, kehrten aber nach zehn Tagen wieder.

In zehn weiteren Fällen, in denen zwar Bronchitis und Asthma, zugleich aber auch schwerere Herzaaffektionen vorlagen, trat mit dem Schwinden der bronchitischen Erscheinungen regelmäßig Beseitigung oder wenigstens Linderung der Beschwerden für einige Zeit auf; indes konnte ein länger dauernder Erfolg nicht festgestellt werden.

Um so günstigere und zweifelsfreie Erfolge zeigte die endobronchiale Therapie bei den Kranken, die an derjenigen Form von Asthma litten, die man als Asthma bronchiticum, vielleicht auch als Asthma bronchiale $\chi\alpha\tau'\epsilon\lambda\lambda\acute{\alpha}\nu$ bezeichnen könnte und die sich durch die begleitende chronische Bronchitis, hochgradiges Lungenemphysem sowie dau-

ernde Beschwerden und sehr häufige, meist allnächtliche Anfälle kennzeichnet.

Von den 103 derartigen, endobronchial behandelten Patienten, bei denen trotz vorangegangener ärztlicher Behandlung das Leiden ununterbrochen lange Zeit (2—40 Jahre) bestanden hatte, konnte das spätere Befinden bei 88 ermittelt werden.

Von diesen 88 Patienten hatten 16 keinen länger dauernden Erfolg. Bei sieben von diesen war nur eine einzige endobronchiale Behandlung erfolgt; bei drei von den anderen neun, bei denen auch wiederholte Behandlung nicht zum Ziele führte, handelte es sich anscheinend um professionelles Asthma.

Bei den übrigen 72 Patienten war der Erfolg günstig.

Von allen Rezidiven sind bisher frei geblieben 48; und zwar besteht das völlige Freisein von Beschwerden

seit 1½—3 Monaten bei	3
„ 3 — 6 „	12
„ 6 — 9 „	6
„ 9 — 12 „	9
„ 12 — 18 „	10
„ über 18 „	8

Hierzu ist zu bemerken, daß von den 18 Patienten, die seit über einem Jahre frei sind, bei sieben nur eine einzige, bei sechs anderen zwei, bei den übrigen fünf wegen bald auftretender leichter Rezidive drei bis vier endobronchiale Behandlungen zur Herbeiführung des dauernd beschwerdefreien Zustandes vorgenommen wurden.

Nach abgeschlossener Behandlung und größerer, völlig beschwerdefreier Pause traten Rückfälle ein bei 18; und zwar betrug das freie Intervall

1½—3 Monate bei	2
3 — 6 „	7
6 — 9 „	5
9 — 12 „	2
über 12 „	2

Ob und welche Erfolge die erneute Behandlung in solchen Fällen gibt, muß abgewartet werden.

In sechs weiteren Fällen trat eine sehr erhebliche Verringerung der Beschwerden und Anfälle, wenn auch nicht deren völlige Beseitigung ein.

Eine Uebersicht über die vorstehend angeführten Fälle zeigt, daß es auch beim Asthma die chronisch-katarrhalischen Prozesse sind, gegen welche sich die endobronchiale Behandlung als wirksam erweist, während die Fälle, in denen die nervöse Komponente ausschlaggebend ist, wenig oder vielleicht garnicht beeinflußt werden. In diesen letzteren Fällen haben mir Atemübungen, die in den ausgesprochen katarrhalischen Formen ganz versagen, einige Male sehr gute Resultate gegeben.

Hinzugefügt sei noch, daß die aus allerdings viel kleinerem Material gewonnenen Berichte anderer Autoren [Nowotny ¹⁾, Galebsky ²⁾, Freudenthal ³⁾, v. Tóvölgyi ⁴⁾] bezüglich der Wirksamkeit der endobronchialen Behandlung des Asthma bronchiale mit meinen Beobachtungen völlig übereinstimmen. Die gleiche Uebereinstimmung besteht auch in der Erfahrung, daß die endobronchiale Methode ein regelmäßig völlig unschädliches Verfahren darstellt. Auch die Belästigung, die der Patient erfährt, ist, ganz besonders bei Benützung meines biegsamen Sprays, nur gering.

Leider kann ich an dieser Stelle nicht darauf eingehen, wie wir die Wirkungsweise dieser Behandlung deuten können; bezüglich dieses Punktes muß ich auf die oben angegebenen Publikationen und auf eine demnächst erscheinende verweisen, in der dieser Gegenstand näher erörtert werden soll.

V. Ausblick. Die bisherigen Erfahrungen lassen darüber keinen Zweifel, daß die endobronchiale Einstäubung von Medikamenten eine Methode darstellt, die nicht nur völlig unschädlich, sondern auch in vielen, therapeutisch sonst unzugänglichen Fällen von entscheidender Wirksamkeit ist.

Für die völlige Erkenntnis ihrer Bedeutung ist jedoch ihre allgemeinere Anwendung und ihre weitere Ausgestaltung erforderlich. Namentlich sind anatomisch-bronchoskopische Untersuchungen über die Zugehörigkeit der einzelnen Lungen-

¹⁾ Monatschrift für Ohrenheilkunde 1907, No. 12. Pzegląd lekarski 1909, No. 24 u. 25. — ²⁾ Monatschrift für Ohrenheilkunde 1908, No. 7. — ³⁾ New York Medical Journal, 24. Juni 1911. — ⁴⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1911, No. 23.

abschnitte zu den einzelnen Bronchialzweigen wünschenswert, ferner pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Arzneimitteln bei direkter Aufbringung auf die Bronchialschleimhaut — ein Punkt, über den überhaupt noch keine Kenntnisse vorliegen. Auch ist vielleicht eine weitere Verbesserung der Technik zu erhoffen.

Werden diese Postulate erfüllt, so dürfen wir von der endobronchialen Methode — durch Vermehrung ihrer Verwendungsmöglichkeiten, wie vor allem durch Präzisierung ihrer Indikationen — noch eine weitere Förderung der Therapie erwarten. Die Frage, ob auf endobronchialen Wege nicht nur Krankheiten der Bronchien, sondern auch solche des Lungengewebes therapeutisch zugänglich gemacht werden können, drängt sich hierbei auf, namentlich angesichts der oben angeführten Tierversuche, bei denen das unmittelbare Eindringen der endobronchial eingestäubten Flüssigkeit bis in die Alveolen nachgewiesen worden ist. Indes ist hierbei nicht zu vergessen, daß es sich hier um normale Verhältnisse handelt, während das erkrankte Lungengewebe oft durch entzündliche Veränderungen außer Kommunikation mit den zuführenden Bronchien gesetzt ist; auf der anderen Seite ist wieder mit Rücksicht auf die enorme resorptive Kraft der Bronchialschleimhaut an die Möglichkeit einer Diffusionswirkung auf die angrenzenden Lungenpartien zu denken. Alles dies, sowie die Frage, ob wir überhaupt Medikamente besitzen, deren örtliche Einwirkung bei Lungenkranken Erfolge verspricht, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.¹⁾