Beitrag zur internen Therapie der Harnkrankheiten, insbesondere mit Cystopurin.

Von Dr. Georg Haedicke, Arzt für Haut- und Harnleiden in Berlin.

Wenn in der modernen Behandlungsweise der Erkrankungen der Harnwege, vornehmlich der Gonorrhoe und ihrer Komplikationen, die Forderung einer kombinierten externen und internen Therapie durch die damit unleugbar erzielten Erfolge immer breiteren Boden gewinnt, so ist diese Tatsache bezüglich der Schnelligkeit und Sicherheit des Effektes der angestrebten Heilung nur mit Freuden zu begrüßen. Es ist nicht zum wenigsten das Verdienst der pharmazeutischen Chemie, neue Arzneikörper von bestimmter therapeutischer Wirksamkeit für diese Zwecke dargestellt zu haben. Hand in Hand mit der Gewinnung äußerlich anzuwendender Mittel geht das Streben, die Reihe innerlich wirksamer Medikamente zu vermehren und deren therapeutischen Wert zu vervollkommen.

Es tritt oft genug der Fall ein, daß der Patient nicht die Zeit hat, eine fortgesetzte örtliche Behandlung an sich vornehmen zu lassen oder selbst auszuführen, oder es fehlt ihm an Ruhe, Geschicklichkeit und Intelligenz zur sachgemäßen Vornahme lokal-therapeutischer Maßnahmen, sodaß er vom Arzte möglichst nur ein von innen her wirkendes Mittel gegen sein Leiden zu erlangen trachtet.

Andererseits ist die Zahl der Gonorrhoeiker und Cystitiker, bei denen wir auf die Bekämpfung des Krankheitsprozesses durch intern wirksame Medikamente angewiesen sind, eine verhältnismäßig große. Werler (1 u. 2) hat in seiner Studie über das Salosantal die Kontraindikationen für die Anwendung extern zu applizierender Arzneikörper in übersichtlicher Weise zusammengestellt und dem Praktiker die Gesichtspunkte eröffnet, die in der Therapie der Gonorrhoe für die sofortige Einleitung der innerlichen Behandlung maßgebend sind, bis die Verhältnisse auch die Heranziehung lokal wirksamer Mittel gestatten.

Werler hat dabei mit Recht auf die bei manuellen Eingriffen nicht selten sich ereignenden üblen Zufälle hingewiesen und warnt daher vor der externen Therapie bei akuten Exacerbationen im Verlaufe der Gonorrhoe; der Autor betont vor allem die große Reihe der möglichen Komplikationen: die Urethritis posterior, Epididymitis, Cystitis und Prostatitis, ferner die Gefahr bei Stagnation und Sepsis des Urins durch Hindernisse in der Harnentleerung: Hypertrophie der Prostata, Insuffizienz der Harnblase, Lähmung des Detrusor und impermeable Strikturen; böse Zufälle endlich bei Hämophilie, wo die geringste Läsion beim Bougieren und Katheterisieren schwer stillbare Blutungen hervorrufen kann.

Als erfolgreichstes Unterstützungsmittel der örtlichen Therapie hebt gleichfalls Werler die Antigonorrhoeica interna hervor und empfiehlt ihre ausgiebige Anwendung bei persistierenden Tripperformen und chronischer Cystitis.

Der großen Reihe der Indikationen für die interne Therapie der Gonorrhoe und ihrer Begleiterkrankungen stellt derselbe Autor die verhältnismäßig geringe Zahl der von innen her wirksamen Arzneimittel gegenüber: neben den modernen Harnantiseptics die Balsamica und Tees.

Zu letzteren zählen die Folia Uvae Ursi, ferner Folia Bucco, Rhizoma Graminis, Chenopodium, Herba herniariae, Stigmata Maidis: Arzneikörper, die im allgemeinen von ausgezeichnetem Effekte sind, in besonderen Fällen jedoch kontraindiziert sein können. Denn geschieht ihre Darreichung in der üblichen Form der Teeaufgüsse, so hat die vermehrte Flüssigkeitsaufnahme auch eine vermehrte Diurese durch Reiz des Nierenepithels zur Folge, die nicht selten zu einer äußerst unbehaglichen, ja geradezu qualvollen werden kann.

Jedoch auch die Balsamica, Cubeben, Balsamum copaivae, Oleum santali, die in der internen Therapie der Harn- und Blasenkrankheiten ohne Zweifel eine hervorragende Rolle spielen und dieselbe auch in Zukunft in vielen Fällen behaupten dürften, zwingen doch häufig genug den Arzt dazu, Umschau nach anderen Medikamenten zu halten, bei denen unerwünschte Nebenwirkungen wie Erythema balsamicum,

Dyspepsien oder gar Nierenreizungen so gut wie ausgeschlossen erscheinen; besonders sind das jene ausgesprochenen Fälle von Idiosynkrasie gegen Balsamica, die den Gebrauch derartiger Präparate überhaupt verbieten. Es bleibt unter Umständen für den Praktiker dann nur diejenige Gruppe interner Harnantiseptica, deren vornehmster Vertreter, neben Salizyl, Salol, Methylenum coeruleum das aus Formaldehyd und Ammoniak aufgebaute Hexamethylentetramin ist. Dieser Körper wurde von Nicolaier in die Therapie eingeführt.

Der Urin erhält durch Hexamethylentetramin saure Reaktion, selbst stark ammoniakalische Harnen wurden nach Nicolaiers Beobachtungen (3) sauer; eine weitere wichtige Eigenschaft, die das Mittel für Erkrankungen der Blase sehr wertvoll macht, ist seine Fähigkeit, bei Bruttemperatur die Entwicklung von Bakterien, besonders derjenigen der ammoniakalischen Harnsäure und des Bacterium coli zu verhüten (5). Das Medikament kann in kleinen Dosen längere Zeit ohne Schaden für den Digestionstractus und die Nieren genommen werden, während große Dosen Schmerzen in der Blase und Blutharnen zur Folge haben.

Auf Grund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist das Mittel außer bei Zuständen der harnsauren Diathese indiziert bei der ammoniakalischen Harnsäure, die, bei der Möglichkeit genügend langer Verabreichung des Mittels, nach Nicolaier und Heubners (4) Angaben schnell zur Heilung gebracht werden kann. Ferner in den zahlreichen Fällen, in denen es im Anschluß an eine akute und chronische Gonorrhoe zu einer Erkrankung der Blase gekommen ist; desgleichen bei chronischer Urethritis posterior, Prostatitis und Colicystitis; endlich prophylaktisch vor oder nach instrumentellen und operativen Eingriffen im Bereich der Harnwege.

Es ist daher verständlich, daß ein so beschaffenes Präparat sich bald in der Therapie der Harnkrankheiten einen besonderen Platz eroberte und eine weite Perspektive eröffnete (5).

Seit seiner Einfügung in den modernen Arzneischatz hat jedoch das Hexamethylentetramin mancherlei Umgestaltung und Ausbau erfahren, da sich bald herausstellte, daß dasselbe in allen Fällen doch nicht ohne weiteres auf lange Zeit in den oft nötigen großen Dosen verabfolgt werden kann. Es entstand, um eine intensiverere Wirkung selbst kleinerer Dosen zu erzielen, mehrere Kombinationen des Hexamethylentetramins mit andern Körpern, so z. B. mit der Zitronensäure oder dem Salizyl, die uns im Urotropin-Neu, im Saliformin, Helmitol, Hippol, Dextroform geläufig sind.

In Rücksicht auf die den vorhandenen Präparaten der Formaldehydgruppe doch immerhin anhaftenden Mängel ist ein neuer Versuch der pharmazeutischen Chemie bemerkenswert und von großem Interesse für den Praktiker, durch den das Hexamethylentetramin eine völlig neue Kombination erfuhr, die sich in der Verbindung des Hexamethylentetramins mit Natriumacetat im molekularen Verhältnis von 1:2 darstellt und den empirischen Namen Cystopurin erhalten hat.

Ueber dieses neue Heilmittel, dem in der Therapie der Harnkrankheiten wohl bald größere Beachtung zuteil werden dürfte, liegen bereits interessante Arbeiten von Bergell und Loose vor; ebenso hat eine Reihe praktischer Aerzte das Präparat geprüft und seine wirkliche Brauchbarkeit bestätigt gefunden (10, 11).

Es soll darauf hingewiesen werden, daß theoretisch manches gegen den Wert dieser Komponenten sprach. Wir sehen das Hexamethylentetramin bei der alkalischen Cystitis den Harn bald sauer machen, wobei Heilung eintritt. Es wäre leicht anzunehmen gewesen, daß Natriumacetat durch seine partielle Umwandlung in Soda den Harn alkalisch macht und die Wirkung beeinträchtigt. Die Praxis ergab allerdings das Gegenteil. Zweifellos liegen komplizierte Verhältnisse vor. Die Azidität des Harns wird beherrscht durch die Menge des Monophosphats. Es ist möglich, daß auf die Bildung von Soda im Organismus eine gesteigerte Monophosphat-Ausscheidung eintritt, in analoger Weise, wie der Organismus auf Säurezufuhr durch Ammoniakbildung reagiert. Genauer läßt sich über die Theorie der Wirkung zurzeit nicht sagen.

Das Präparat, das in kaltem oder warmem Wasser fast gleiche Löslichkeit besitzt, kommt, fabrikatorisch von der Firma Joh. A. Wülfing, Berlin SW 48 hergestellt, in der beliebten Tablettenform in den Handel; dieselben wiegen je 1 Gramm und sind zu 20 Stück

in einem Glasröhrchen enthalten; der Preis dafür ist ein mäßiger und beträgt für die Originalröhre mit 20 Stück M 1,50. Die Tabletten, von denen Erwachsenen pro Tag 8 bis 10 Stück ohne Schaden verabreicht werden können, werden am besten vor den Mahlzeiten, in einem kleinen Weinglase Zuckerwasser gelöst, genommen; diese Lösung hat einen angenehmen Geschmack.

Die vorzügliche Wirkung des Cystopurins hat nun Loose (9) an einer großen Zahl von Kranken in rein wissenschaftlicher wie praktischer Hinsicht eingehend studiert und kommt zu dem Resultat, daß dem neuen Arzneikörper die pharmakodynamische Fähigkeit innewohnt, die Schleimhaut des Urogenitaltractus in dem Sinne äußerst günstig zu beeinflussen, daß dieselbe durch Darreichung von Cystopurin eine physiologisch erhöhte Widerstandskraft gegen das Eindringen von Bakterien erfährt und somit dem Präparat eine indirekt bakterizide Potenz durch Verschlechterung des Nährbodens zugeschrieben werden muß.

Meine eigenen Erfahrungen mit Cystopurin in der Praxis decken sich bezüglich des therapeutischen Effektes mit denen anderer Beobachter; ich habe das Präparat besonders in der Zeit von April bis Juli vorigen Jahres an fast 30 Patienten zur Anwendung bringen können, während ich die Poliklinik für Haut- und Harnleiden des Herrn Sanitätsrat Dr. Werler vertretungsweise geleitet habe; außerdem boten sich mir in der eigenen Praxis recht instructive Fälle, die sämtlich eingehender zu schildern ich mir in Rücksicht auf den Rahmen dieser Veröffentlichung versagen muß.

Zwei markante Fälle, die den Leser mehr interessieren dürften, möchte ich jedoch näher ausführen.

Fall 1. Herr Th. L., 66 Jahre alt, hat vor 30 Jahren Gonorrhoe akquiriert, an welche sich in späterer Zeit eine derartig hohe Verengung der Harnröhre anschloß, daß gelegentlich zur sofortigen Punktion der Blase geschritten werden mußte. Trotz fortgesetzter instrumenteller Behandlung sei eine Beseitigung der hochgradigen Striktur immer nur teilweise und auf kurze Zeit zu erreichen gewesen. So kam es im Laufe der Jahre zur konsekutiven Arbeitshypertrophie der Blase und weiterhin zu dauernden Zersetzungs- und Fäulnisprozessen des Blaseninhalts. Eine Radikaloperation zur Beseitigung des Hindernisses in der Harnentleerung verweigerte Patient beharrlich, und nur durch fortgesetztes Bougieren und Verabreichung innerlich wirkender Blasenmittel wird der Zustand des Kranken ab und zu, jedoch ohne dauernden Erfolg, gebessert. Er hat im Laufe der Zeit alle einschlägigen und Erfolg versprechenden Mittel erhalten, besonders Uropural, Urotropin, Helmitol, zuletzt Hetralin. Als der Patient Anfang April v. J. in meine Behandlung tritt, ist die Urethra nur mit Mühe für Charrière IX durchgängig, an eine cystoskopische Untersuchung daher nicht zu denken. Der nach dem Bougieren stets ohne große Beschwerden entleerte Urin ist äußerst mißfarbig und völlig undurchsichtig, übelriechend, fast jauchig stinkend, stark sedimentierend, von viscöser Beschaffenheit, stark alkalischer Reaktion; Albumen und Saccharum nicht nachweisbar. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist trotzdem wenig gestört. Diagnose: Cystitis chronica e strictura urethrae mit Zersetzungs- und Fäulnisvorgängen in der Blase. Die Therapie, die bei diesem Patienten von mir eingeleitet wurde, bestand außer in täglicher Bougierung in der sofortigen Verabfolgung des Cystopurins, auf das ich auf Grund einer Erfahrung aus dem Jahre 1907 mein Vertrauen setzte. Der Patient erhält anfänglich pro Tag nur drei Tabletten in Zuckerwasser gelöst. Da trotz der kleinen Dosen der Urin sich merklich zu klären beginnt, so wird nach Ablauf von einer Woche die tägliche Dosis auf sechs Stück erhöht, mit dem für mich und andere, wie ich ausdrücklich betonen möchte, geradezu verblüffenden Erfolg, daß nach Ablauf der vierten Woche der Urin fast völlig klar und geruchlos entleert wird; seine Reaktion ist jetzt deutlich sauer, Albumen nicht nachweisbar. Der Patient hat das Mittel ausgezeichnet vertragen, es sind Störungen seitens des Magens und der Nieren gänzlich ausgeblieben. Bis Ende Juni v. J. blieb der Patient in fortgesetzter Behandlung, durch welche die Striktur für Charrière XII nach und nach leicht permeabel wurde und der Urin bei stetiger Darreichung von acht Cystopurintabletten täglich zur Norm zurückkehrte. Seitdem hat sich der Patient, trotzdem ich die eingeschlagene Therapie der Sicherheit halber noch weiter auszudehnen ihm riet, im guten Glauben, er sei nun geheilt, der weiteren Behandlung entzogen.

Fall 2. Frau E. K., 30 Jahre alt, sucht Ende Dezember 1907 meine Sprechstunde auf wegen Ausflusses und Schmerzen im Unterleib, und zwar auf Wunsch ihres Gatten, der, seit zwei Wochen an einer frischen Gonorrhoe erkrankt, gleichfalls in meiner Behandlung steht. Die Inspektion des Genitale ergibt Rötung und Schwellung des Scheideneinganges, stark eitrigen Ausfluß aus Urethra und Vagina. Urin stark getrübt, sedimentierend, von fadem Geruch, zeigt alkalische Reaktion; die Miction erfolgt trotz starken Harndranges nur

unter Schmerzen und Brennen recht spärlich; besonders nachts sind die Beschwerden seitens der Blase gesteigert. Patientin gibt noch an, daß sie im Alter von 18 Jahren Typhus überstanden habe; seit jener Zeit sei, wie ihr der damals behandelnde Arzt vorausgesagt habe, der Urin stets getrübt geblieben, auch seien gelegentlich anderer Ursachen des öfteren Schmerzen in der Blasenegend und beim Urinieren aufgetreten. Diagnose: Gonorrhoea acuta; Cystitis chronica. Therapie: Patientin erhält zunächst innerlich Santyl, 3 mal täglich 25 Tropfen, morgens eine Scheidenspülung mit Actollösung, abends mit verdünntem Holzessig, dabei strikteste Bettruhe. Unter diesen Maßnahmen schwinden sehr bald die ersten stürmischen Erscheinungen der akuten Erkrankung, und nach Ablauf von fünf Wochen sind Urethra und Vagina von Krankheitserscheinungen frei. Die jetzt vorgenommene bimanuelle Untersuchung, zu welcher Klagen der Patientin über Kreuzschmerz, Ziehen und Drängen nach unten Veranlassung geben, läßt im rechten Scheidengewölbe einen fast pflaumengroßen Adnextumor fühlen, der bei der Palpation schmerzhaft ist. Der Urin ist während der ganzen Behandlungszeit weder durch Balsamica noch durch Formaldehydpräparate dauernd und erheblich geklärt worden, seine Reaktion ist jetzt neutral.

Nach Aussetzen der eigentlichen antigonorrhoeischen Therapie werden Portio und Scheidengewölbe einer Jodpinselung unterworfen, darauf die Kolumnisation der Scheide angeschlossen. Die Tampons bleiben zwei Tage liegen, worauf eine ausgiebige Scheidenspülung und Wiederholung des Verfahrens erfolgt, bis nach vierwöchiger Behandlung, Ende Februar 1908, alle objektiven und subjektiven Symptome der stattgehabten Erkrankung beseitigt sind.

Nicht gelungen aber ist trotz fortgesetzter Darreichung der verschiedensten Blasenmittel, die meist auf die Dauer Widerwillen erregten, die Heilung der chronischen Cystitis, die ebenso durch eine im April 1908 durchgeführte Wildunger Kur nicht behoben oder erheblich gebessert werden konnte.

Da ich zur selben Zeit Gelegenheit fand, meine Versuche mit Cystopurin in größerem Umfange anzustellen und sich meine Erfolge mit dem neuen Mittel mehrten, so entschloß ich mich nun, auch in diesem Falle zur Cystopurin-Medikation überzugehen und sie, wenn irgend angängig, auf längere Zeit durchzusetzen.

Die Patientin erhielt nun während der ersten Woche pro Tag drei Cystopurintabletten; da Klagen nach irgendwelcher Richtung nicht geäußert wurden, der Urin jedoch sich aufzuhellen begann, so wurden bereits von der zweiten Woche ab täglich sechs Tabletten verordnet und diese Dosierung während zehn Wochen beibehalten. Schon nach Ablauf der dritten Woche war der Urin bezüglich Färbung und Durchsichtigkeit fast normal zu nennen und war unter fortgesetzter Cystopurindarreichung nach weiteren vier Wochen völlig klar und vom normalen Urin in keiner Weise zu unterscheiden. Trotzdem setzte die Patientin diese Behandlungsweise fort, um einem Rückfall vorzubeugen, bis sie im Juli ihre Erholungsreise antrat, von der sie sichtlich erblüht und ohne irgendwelche Beschwerden zurückkehrte.

Auch in diesem Falle veralteter Cystitis, die sich offenbar an jenen Typhus angeschlossen hatte, war die Wirksamkeit des Cystopurins eine außerordentlich günstige; der Urin klärte sich rasch und völlig, wurde sauer und behielt für die Dauer diese Eigenschaften, sodaß hier an wirkliche Heilung zu glauben gestattet ist. Das Medikament wurde trotz der immerhin großen Dosen und trotz zehnwöchiger Darreichung ohne jede Störung seitens des Magens und der Nieren vorzüglich vertragen und übertrifft damit an Heilkraft und Unschädlichkeit die auch in diesem Falle angewandten Derivate des Hexamethylentetramins.

Diese beiden ausführlicher geschilderten Fälle von chronischer Cystitis wurden ohne Zuhilfenahme von Blasenpülungen, wie ausdrücklich zu betonen ist, allein intern mit Cystopurin behandelt, und es wäre im ersteren gleichfalls eine dauernde Heilung zu erwarten, wenn die Ursache des Leidens, die Striktur, einer Radikaloperation unterworfen würde.

In sämtlichen übrigen Fällen, die Erkrankungen des Blasenhalbes und der Blase im Anschluß an Gonorrhoe betrafen, war die Wirkung des Cystopurins natürlich eine noch schnellere und führte jedesmal die prompte Heilung herbei; der Urin wurde rasch in saure Reaktion übergeführt und auffallend schnell geklärt; nirgends war eine ungünstige Einwirkung auf die Nieren oder den Magen zu konstatieren.

In sechs Fällen frischer Gonorrhoe habe ich endlich Cystopurin prophylaktisch gegeben, um von vornherein ein Ausbreiten des Krankheitsprozesses zu verhüten, und zwar mit dem gewünschten Erfolge des Ausbleibens der gefürchteten Komplikationen; auch erschien mir der eigentliche Verlauf des Leidens bei ganz frischer Gonorrhoe unter Cystopurinverab-

folgung von vornherein — ähnlich wie bei den Balsamicis — milder, schmerzloser und weniger stürmisch, sodaß das Sekret schnell dünnflüssig und hell wurde und bereits am sechsten Tage die örtliche Therapie zur Unterstützung herangezogen werden konnte.

Die Indikation für Cystopurin in der internen Behandlungsweise der Harnkrankheiten ist daher gegeben in allen eingangs erwähnten Fällen, wo die lokale Therapie aus irgend einem Grunde vermieden werden muß; ferner dann, wenn eine absolute Idiosynkrasie gegen Balsamica oder Tees besteht; weiterhin, wenn es darauf ankommt, eine vermehrte Diurese herbeizuführen, ohne jedoch durch Teeaufgüsse die Flüssigkeitszufuhr zu steigern; ferner in allen jenen veralteten und hartnäckigen Fällen, in denen eine dauernde und ausgiebige Desinfektion der Blase und des in Zersetzung begriffenen Harnes erstrebt werden muß, die gerade bei der Unschädlichkeit des Mittels und seiner hohen antibakteriellen Eigenschaft verhältnismäßig leicht zu erreichen ist. Endlich ist das Cystopurin prophylaktisch indiziert vor und nach instrumentellen oder operativen Eingriffen im Gebiete der Harnwege sowie im Anfangsstadium der so häufigen gonorrhöischen Erkrankung, indem es das Uebergreifen des Prozesses auf höher gelegene Abschnitte zu hindern vermag und dadurch die Heilung beschleunigt.

Bei den mit Cystopurin zu erzielenden Erfolgen dürfte vielleicht die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß hier in ähnlicher Weise wie beim Gonosan oder Santyl der therapeutische Effekt gerade aus der glücklichen Kombination zweier sich gewissermaßen ergänzender Komponenten resultiert.

Resümee. Das Cystopurin bedingt besonders bei der chronischen Gonorrhoe therapeutische und bei der akuten Gonorrhoe auch prophylaktische Effekte, die über die einfache Hexamethylentetraminwirkung weit hinausgehen. Ein analoges Resultat ließ sich bei Fällen von veralteter Cystitis einwandfrei nachweisen. Diese Wirkung erscheint umso überraschender, als sie sich zunächst aus der einfachen Wirkung der Komponenten nicht herleiten läßt. Ich halte daher die Einführung des Cystopurins für eine wesentliche Bereicherung unseres Arzneischatzes.

Literatur: 1) Werler, Therapeutische Monatshefte 1898, No. 5. — 2) Derselbe, Pharmazeutische Zeitung 1898, No. 54. — 3, 4, 7) Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde, III. Auflage, Bd. 25, S. 200. — 5) Posner, Therapie der Harnkrankheiten 1904, S. 107. — 6 u. 8) Bergell, Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 2. — 9) Loose, ibidem. — 10) Peters, Deutsche Aerzte-Zeitung 1908, Mai. — 11) Brenning und Lewitt, Allgemeine medizinische Zentralzeitung, No. 18 vom 4. Mai 1907.