Therapeutische Neuigkeiten.

Ueber Adrenalin und seine Anwendung bei schweren Blutungen.

Von Dr. Rudolf Kirch in Krefeld.

Zu den Erkrankungen, die im Vordergrund unseres Interesses stehen und die höchsten Anforderungen an die Aufmerksamkeit, Gewissenhaftigkeit und vor allem an das therapeutische Können des Arztes stellen, gehören schwere Blutungen. Wir kennen zwar eine Reihe von Mitteln, mit deren Hilfe wir im allgemeinen auch der schwersten Blutungen Herr zu werden vermögen, so die direkte Unterbindung der blutenden Gefässe, langdauernde Compression, Tamponade, Hitze- und Kälteeinwirkung, Liq. ferri sesquichlor. etc. Indessen kommt doch noch eine Anzahl von Fällen schwerer Blutungen vor, in denen selbst diese Mittel im Stiche lassen; einerseits giebt es nämlich Individuen, bei denen eine eigenartige Blutbeschaffenheit jedes Versuches spottet, sogar Blutungen aus kleinen Wunden zum Stehen zu bringen. Es sind dies die Hämophilen, bei denen manchmal unstillbare tödtliche Blutungen schon nach ganz harmlosen Verletzungen, zum Beispiel kleinen Schnittwunden, Zahnextraktionen, Zungenbissen etc. beobachtet worden sind. Dann kommen Fälle vor, in denen es unmöglich ist, an die Quelle der Blutung heranzukommen, theils weil sie unbekannt ist, theils weil man sie wegen ihrer versteckten Lage nicht erreichen kann, und in denen man zusehen muss, wie der Erkrankte mehr oder weniger schnell eines elenden Verblutungstodes sterben muss. Hierzu gehören vor allem schwere Lungen-, Gehirn-, Magen- und Darmblutungen, dann Blutungen aus den Harnwegen und der Nase. Wer je solche Fälle gesehen hat, wo mit dem langsam und unaufhaltsam dahinquellenden rothen Lebenssaft sich die Schatten des Todes auf das Antlitz des Kranken hinabsenken, der wird sich mit Schrecken der bangen Stunden erinnern, die er am Bette des Blutenden verbracht hat und bedauern, dass die Grenzen unseres ärztlichen Könnens für manche Kranke so nahe abgesteckt sind. Vor einigen Jahren wurde von v. Leyden bei schweren, sonst nicht zu stillenden Blutungen die Gelatine empfohlen, die in 2–3%iger mit kohlensaurem Natron versetzter Lösung subkutan oder intravenös eingespritzt wird. Ueber den therapeutischen Erfolg der Gelatinelösung waren die Meinungen verschieden; während ein Theil der Autoren die Anwendung der Gelatine auf das wärmste befürwortete, wurde von anderer Seite die blutstillende Wirkung derselben, als deren Ursache man eine starke Aktivierung des Gerinnungsfermentes betrachtete, angezweifelt oder sogar direkt geleugnet. Es ist ja auch in der That sehr schwierig, auch auf Grund sorgfältiger Beobachtung sich ein rein objektives Urtheil über den therapeutischen Erfolg irgend einer Substanz zu bilden und die kausale Zusammengehörigkeit zweier oder mehrerer zeitlich auf einanderfolgenden Ereignisse richtig so zu deuten, dass ein Zusammenhang zwischen dem post hoc und propter hoc als zu recht bestehend erkannt wird. Hier spielt die rein persönliche Auffassung, der angeborene oder erworbene Optimismus oder Pessimismus eine so gewaltige Rolle, dass von einer rein objektiven Auffassung der Dinge keine Rede sein kann. Besonders als in letzter Zeit einige tödtlich verlaufende Tetanusfälle im Anschluss an Gelatineinjektionen vorkamen, welche mit Tetanusbazillen verunreinigt waren, gerieth die Gelatine stark in Misskredit. Dieser bössartige Zufall wird indessen durch Anwendung der von E. Merck in Darmstadt hergestellten absolut sterilen und in zugeschmolzenen Glasröhren in den Handel kommenden Gelatine vollständig ausgeschlossen.

Man mag nun über die Wirksamkeit der Gelatine denken wie man will, jedenfalls ist die Anwendung derselben für den Arzt sowohl wie für den Patienten mit einigen Unannehmlichkeiten verknüpft. Zur Injektion kommen immer grössere Mengen von 100–200 g in Betracht, die gut sterilisirt und in ebenfalls sorgfältig sterilisirten Spritzen dem Kranken hypodermatisch oder intravenös einverleibt werden müssen. Abgesehen davon, dass die Sterilisierung derartiger grösserer Flüssigkeitsmengen und der Spritze immer eine längere Vorbereitung nöthig macht, ist die Injektion für den Patienten nicht sehr angenehm und wird sogar manchmal als recht lange schmerzhaft bezeichnet. Es wäre deshalb für den praktischen Arzt von grosser Bedeutung, wenn ihm zur Bekämpfung von schweren Blutungen ein Mittel zur Verfügung gestellt wurde, welches bei leichter Handhabung auch noch einen gewissen therapeutischen Werth besitzt. Als ein solches Mittel kann wohl das Adrenalin empfohlen werden, welches sich mir, wie ich wohl glaube mit Recht annehmen zu können, in mehreren sehr schweren Fällen von innerer Blutung sehr gut bewährt hat. Ehe ich diese Fälle kurz beschreibe, möchte ich noch einige Angaben über das Adrenalin machen, die ja insofern nicht unwillkommen sein dürften, als die Kenntniss dieses Mittels und seiner Eigenschaften noch nicht in weitere Kreise eingedrungen ist.

Nachdem man eine Anzahl aus Thierblut hergestellter Eisenpräparate zur Behandlung der Chlorose und Anämie in die neuere Pharmakologie eingeführt hatte, lag es auch sehr nahe, noch andere Gewebssäfte und Organe auf ihre physiologische Wirkung und therapeutische Verwendbarkeit zu prüfen, und man hat dabei eine Reihe

von merkwürdigen Entdeckungen gemacht. Ich erinnere nur an die Eigenschaften der Thyreoidtabletten mit ihrer merkwürdigen Einwirkung auf das Schwinden des Körperfettes, auf gewisse Hautkrankheiten, zum Beispiel Psoriasis, auf die Beeinflussung der Herzthätigkeit u. s. w. Auch die Nebenniere, deren physiologische Funktion im Körper bis jetzt unbekannt ist, wurde in den Kreis der Untersuchungen einbezogen, und man hat bei Anwendung der Nebennieren, respektive bestimmter aus ihr hergestellter Stoffe eigenartige Beobachtungen gemacht. Bei interner Verabreichung von Nebennierensubstanz liess sich nach den Untersuchungen von Oliver, Schäfer, Cybulski, Scymonowicz, E. v. Cyon, Biedl, Haughton, Boruttau eine stark blutdrucksteigernde Wirkung beobachten, die durch eine Dauercontraktion der Kapillaren hervorgerufen wird. Bei lokaler Einwirkung auf Schleimhäute tritt in Folge der Kapillarcontraktion eine fast vollständige Blutleere der betreffenden Partie ein, die bis zu einer halben Stunde dauern kann, und es sieht merkwürdig aus, wie eine stark entzündlich geröthete Conjunctiva nach ganz kurzer Zeit porzellanweiss wird. Das wirksame Agens der Nebenniere ist das von v. Fuerth zuerst dargestellte Suprarenin. Das von Jokishi Takamine (New York) aus den Nebennieren gewonnene Adrenalin ist als identisch mit dem Suprarenin zu betrachten, stellt aber die spezifisch wirkende Substanz der Nebenniere in chemisch viel reinerem und krystallinischem Zustande dar. Zur Gewinnung des Adrenalins werden (nach G. Arends) die fein zerhackten Nebennieren des Kalbes fünf Stunden lang bei 70° in angesäuertem Wasser unter öfteren Umrühren und Ersatz des verdampfenden Wassers digerirt und darauf die ganze Masse eine Stunde lang auf 90° zur Coagulation des Eiweisses erhitzt. Nach Abgiessung der Flüssigkeit wird der Rückstand nochmals vier Stunden lang in der angegebenen Weise mit schwach essigsaurem oder salzsaurem Wasser behandelt und ausgepresst. Die beiden gewonnenen Flüssigkeiten werden vereinigt und in entsprechender Weise von der oben schwimmenden Fettschicht getrennt. Darauf concentrirt man die Lösung im Vakuum und fällt durch dreimaligen Zusatz eines gleichen Volumens Aethyl- oder Methylalkohols die unwirksamen organischen und unorganischen Bestandtheile und filtrirt. Aus den Niederschlägen wird das denselben noch anhaftende Adrenalin mit Alkohol ausgewaschen und die Mischflüssigkeit dem Filtrate zugefügt. Letzteres wird dann wieder im Vakuum eingedampft, danach mit Ammoniak alkalisch gemacht und einige Stunden der Ruhe überlassen. Nach dieser Zeit hat sich das rohe basische Adrenalin in Form gelbbrauner Massen ausgeschieden, die man abfiltrirt, mit Wasser wäscht und trocknet. Zur Reinigung dieses Rohproduktes wird es in angesäuertem Alkohol gelöst und diese Lösung reichlich mit Aether versetzt, wodurch färbende und andere Stoffe ausgeschieden werden. Das Filtrat wird dann mit Ammoniak oder Natronlauge neutralisirt, worauf das reine basische Adrenalin in Form weisser krystallinischer Massen ausfällt. Diese werden mit Wasser, dann mit Alkohol mehrere Male ausgewaschen und getrocknet.

Das so gewonnene Adrenalin bildet eine weisse, mikrokristallinische Substanz von schwach bitterem Geschmacke, und löst sich schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser. Die wässrige Lösung färbt sich an der Luft in Folge von Zersetzung sehr bald von Roth bis Braun. Die wahrscheinliche empirische Formel für Adrenalin ist $C_{10}H_{15}NO_3$. Die einzig haltbare und zuverlässig wirkende Form der Adrenalinlösung ist die von der Firma Parke, Davis & Co. in London in den Handel gebrachte sogenannte Stammlösung, die aus Adrenalinhydrochlor. 0,1, Natr. chlor. 0,7, Chloreton. 0,5, Aq. dest. ad 100,0 besteht. Diese Lösung ist vor Licht und Luft geschützt zu bewahren. Bei den Ophthalmologen sowie den Laryngo- und Rhinologen hat das Adrenalin wegen seiner hervorragenden blutsparenden Eigenschaften bereits ausgedehnte Anwendung gefunden. So zum Beispiel gelingt die Abtragung der unteren Nasenmuscheln, die bisweilen ganz heftige Blutungen im Gefolge hat, bei Adrenalinanwendung fast blutlos. Lehmann in Strassburg hat sehr interessante Versuche über Leberresektion bei Thieren unter Adrenalinanwendung gemacht. Es gelang ihm, nach vorhergehender Adrenalininjektion in die Leber ganze Leberlappen ohne einen Tropfen Blutverlust mit dem Messer abzutragen. Dabei stellte sich die merkwürdige Thatsache heraus, dass es, obschon nach dem Stadium der vollständigen Anämie eine starke Hyperämie der mit Adrenalinlösung durchtränkten Gewebe eintrat und sonst keine Blutstillung durch Gefässunterbindung erfolgt war, nicht zu einer Nachblutung kam. Lehmann erklärt dies durch schnelle Thrombenbildung in den Kapillaren, die im Stadium der Hyperämie auf der Schnittfläche eintrete. Braun berichtet über sehr günstige Resultate, die er durch Combination des Cocaïns mit Adrenalin erreicht hat. Durch die Versuche von Dönitz an der Bier'schen Klinik in Bonn wurde festgestellt, dass bei der Cocaïnisirung des Rückenmarkes bei Adrenalinzusatz die Giftigkeit des Cocaïns wesentlich vermindert, dagegen die anästhesirende Kraft nach Zeit, Ausdehnung und Stärke vermehrt wurde. Lange berichtet aus dem städtischen Krankenhause zu Baden-Baden über einen Fall von schwerer, durch keine Tamponade zu stillender Blutung, die im Anschluss an die Inzision einer Unterarmphlegmone bei einem Hämophilen erfolgt war. Die sorgfältige Ausstopfung der Wunde durch

kleine, mit Adrenalinlösung getränkten Gazestückchen brachte die Blutung vollkommen und für immer zum stehen. Mit gleich günstigem Erfolge kam sodann das Adrenalin bei zwei in demselben Krankenhause an Perityphlitis operirten Patienten in Anwendung, bei denen sich nach einem Verbandwechsel profuse, durch Tamponade nicht zu stillende Blutungen einstellten, die nach Betupfen der Wunde mit durch Adrenalin getränkten Gazestückchen sistirten. In einem dritten Falle von heftiger, nicht zu stillender Epistaxis wurde ebenfalls durch Tamponade der Nase mit Adrenalingaze ein dauerndes Aufhören der Blutung erzielt.

Ueber die innerliche Anwendung des Adrenalins ist bis jetzt wenig bekannt geworden.

Coleman hat Adrenalinlösung bei Darmblutungen in Dosen von 15 gran mehrere Male täglich gegeben, anscheinend mit gutem Erfolge; einen toxischen Nebeneffekt des Adrenalins konnte er nicht constatiren.

Lange theilt aus dem Baden-Badener Krankenhause zwei Fälle von innerlicher Anwendung des Adrenalins mit. Der erste Fall betraf ein schwindsüchtiges junges Mädchen, welches drei Tage hintereinander fortgesetzte starke Blutungen hatte, bei denen sich Gelatine-lösungen per os und per rectum, sowie Morphin- und Ergotininjektionen als wirkungslos erwiesen. Auf zweimal 30 Tropfen Adrenalinlösung innerhalb zweier Stunden kam es zum sofortigen, dauernden Stillstande der Blutung. Im zweiten Falle handelte es sich um einen an Magencarcinom leidenden Mann, der regelmässig des Morgens heftiges Blutbrechen hatte. Nach wenigen Gaben Adrenalin hörte auch hier das Blutbrechen auf, ohne wiederzukehren.

Graeser behandelte im deutschen Krankenhause in Neapel eine 36jährige, an Typhus erkrankte Dame, bei der es zu einer ausserordentlich schweren, das Leben fast vernichtenden Darmblutung gekommen war, mit günstigem Erfolge durch innerliche Verabreichung von Adrenalin; die Blutung kehrte nicht wieder und die Kranke genas. Ich selbst habe ebenfalls drei Fälle von Blutungen der schwersten Art mit Adrenalin behandelt, wie ich glaube mit guter Wirkung. Ueber diese Fälle will ich jetzt kurz berichten.

Fall 1. 32jährige Frau. Dieselbe bekam gegen Abend aus der rechten Nasenseite eine heftige Blutung, die aber nach Ausspritzen mit Eiswasser stand. Drei Stunden später wieder enorme Blutung, die durch feste Ausstopfung der rechten Nasenhöhle mit Eisenchloridwatte sistirte. Um 4 Uhr Nachts wurde ich wieder zu der Kranken gerufen, da die Blutung von neuem stark eingesetzt hatte. Vorn aus dem rechten Nasenloche träufelte andauernd Blut, ebenso spie die Kranke fortwährend Blut aus, welches aus der rechten Choane in den Rachen hinabliel. Grosse Mengen verschluckten Blutes waren vorher schon ausgebrochen worden. Ich führte mit Hilfe der Bellocq'schen Röhre einen Tampon in den Nasenrachenraum ein, stopfte mit Eisenchloridwatte nochmals die Nase aus und knüpfte an die vorderen Enden der Fäden des Nasenrachentampons einen starken Gegenbausch, der das rechte Nasenloch fast verschloss. Nun stand die Blutung, um aber nach zwei Stunden von neuem wieder loszugehen. Ununterbrochen sickerte aus dem vorderen und hinteren Tampon Blut und es steigerte sich die bestehende Anämie der Kranken zu einer lebensgefährlichen. Eine Untersuchung der erkrankten Nasenhälfte zum Zwecke der Feststellung der blutenden Stelle und Verätzung derselben mit Chromsäure war ganz unmöglich, da das Gesichtsfeld bei Einführung des Spekulum sofort mit Blut überfluthet wurde. In meiner Noth erinnerte ich mich mehrerer in der Münchener medizinischen Wochenschrift veröffentlichter Fälle von Behandlung schwerer Blutungen mit Adrenalin und schritt dann auch sofort zur Anwendung des Mittels. Mit Adrenalinlösung getränkte Gazestückchen wurden fest in die Nase hineingedrückt und alle zwei Stunden 20 Tropfen der $\frac{1}{10}$ % igen Adrenalinlösung innerlich gegeben. Die Blutung blieb aus und stand auch dauernd, als der Frau nach 24 Stunden die Tampons entfernt wurden.

Fall 2. 29jähriger Polizeibeamter. Erkrankte in der Nacht plötzlich an einer sehr heftigen Blutung aus dem uropoetischen System. Nach seiner Angabe litt er schon seit fünf Jahren an eigenartigen ziehenden Schmerzen in der Blasengegend und starkem Harndrang, den er mindestens alle halbe Stunde befriedigen musste. Ab und zu, vielleicht alle 3—4 Monate, seien Blutungen geringen Grades aufgetreten, gegen die aber nur einmal ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wurde. Der Mann hatte in der betreffenden Nacht ganz enorme Blutmengen aus der Urethra entleert und litt ausserordentlich unter dem heftigen Tenesmus, wodurch alle zwei Minuten ein paar Theelöffel syrupdicker blutiger Massen entleert wurden. Eine genaue Diagnose über den Sitz und die Ursache der Blutung war für den Moment nicht möglich, da eine eingehende Untersuchung wegen des elenden Zustandes und der grossen Schmerzen nicht vorgenommen werden konnte, und ich beschränkte mich faute de mieux auf Applikation eines Eisbeutels auf die Blasengegend und gegen den quälenden Tenesmus auf eine Morphininjektion, was aber nicht verhinderte, dass der Kranke am folgenden Tage weiterblutete. Da die Blutung lebensgefährlich wurde — Patient entleerte nicht etwa durch in der Blase liegende Blutgerinnsel gefärbten, sondern frischrothen Urin —, so ging ich sofort zur Adrenalinbehandlung über, und zwar

diesmal nicht per os, sondern subkutan. Zweistündlich wurde 1 ccm der Parke'schen Lösung eingespritzt mit dem Erfolge, dass nach vier Injektionen der bis dahin frischrothe Urin dunkel wurde und so bis zum Morgen des folgenden Tages verblieb. Nachdem unter heftigen Schmerzen noch ein grosses Blutgerinnsel abgegangen war, wurde der Urin ganz klar und blieb auch so.

Fall 3. Cirka acht Tage darauf bekam ich wieder einen Fall von schwerer innerer Blutung in Behandlung. Es handelte sich diesmal um ein 21jähriges Mädchen im vorgeschrittenen Stadium der Lungentuberkulose. Mit einem Male heftige Lungenblutung, die sich trotz Eis und Morphin in einem Tage dreimal wiederholte. Darauf dreimalige Injektion von je 1 ccm Adrenalinlösung, worauf die Blutung stand. Die Kranke ging 14 Tage darauf an allgemeiner Schwäche zu Grunde.

Ich habe in keinem der beschriebenen Fälle unangenehme Nebenwirkungen des Adrenalins beobachten können. Auch an den Injektionsstellen zeigte sich, abgesehen von einiger Schmerzhaftigkeit, nichts besonderes. Die an sich schon hochgradige Anämie der Haut liess eine durch Adrenalinwirkung zu Stande gekommene Kapillarcontraktion nicht in die Erscheinung treten.

Obgleich es mir nun fern liegt, bei dem Mangel eines grösseren Beobachtungsmaterials das Adrenalin mit apodiktischer Gewissheit als Hämostatikum par excellence anzusprechen, so reden doch die drei von mir behandelten Fälle nach meinem Gefühle eine zu deutliche Sprache, als dass man die erreichten Erfolge als rein zufällig und in keinem Zusammenhange mit der Adrenalinwirkung stehend ansehen könnte. Man kann ja wohl in Fall 1 die blutstillende Wirkung hauptsächlich auf die direkte Berührung der mit Adrenalinlösung getränkten Tampons mit der blutenden Nasenfläche zurückführen und es wird wohl auch in der That so sein und das per os gegebene Adrenalin hat nur unterstützend gewirkt. Bei den anderen Fällen ist eine direkte Einwirkung des Adrenalins auf die blutenden Stellen ausgeschlossen und es bleibt hier, falls man überhaupt an eine hämostatische Wirkung des Medikaments glauben will, nur zwei Möglichkeiten: Entweder wirkt das Adrenalin central durch Erregung eines gefässverengernden Centrums (Scymonowicz, Cybulski), oder peripher durch Reizung der Vasomotoren (Schäfer, Oliver). Jedenfalls ist einwandfrei die gefässverengernde Wirkung des Adrenalins nachgewiesen und es liegt klar auf der Hand, dass es an den lädirten Gefässstellen, wo ohnehin in Folge der durch den starken Blutverlust bedingten erheblichen verminderten Herztriebkraft eine Stromverlangsamung stattfindet, unter Adrenalinwirkung leichter zur Bildung von festhaftenden Thromben und zum Stehen der Blutung kommen muss. Wenn ich nun auch, wie gesagt, auf Grund der wenigen von mir behandelten Fälle kein abschliessendes Urtheil über das Adrenalin als Hämostatikum abgeben will, so würde ich doch an der Hand der von mir und anderen gemachten Erfahrungen in ähnlichen Fällen wieder zu seiner Anwendung schreiten und kann den Kollegen nur dringend die Nachprüfung meiner Beobachtungen anempfehlen. Der hohe Preis des Mittels — 10 g Parke'sche Lösung kosten 3,50 M. — darf davon nicht abhalten.