XII. Therapeutische Mittheilungen.

Ueber subcutane Chininjectionen nebst einem Falle von seltener Nebenwirkung derselben.

Von Prof. H. Köbner in Berlin.

In No. 11, p. 227 dieser Wochenschrift sind unter den „Therapeutischen Mittheilungen“ die auf dem 2. Congress der italien. Gesellsch. f. innere Med. (October 1889) vorgetragenen Erfolge Baccelli's mit intravenösen Injectionen von 1 procentigen Chininlösungen von neutraler Reaction, welchen geringe Chlornatriummengen zugesetzt waren, gegen Malaria referirt worden. — Da diese Applicationsweise des Chinins zwar durch ihre Neuheit bestechen könnte, aber nach den Angaben, dass unser ausgezeichnete College B. „durch Injection von 0,1—0,3 nur vorübergehende Erfolge, hingegen durch 0,3—0,6 stets Fieberabfall und vollständige Heilung herbeiführte und bei den schwersten Fällen erst durch intravenöse Injection von 1,0 Heilung erzielte“, ebenso hohe Dosen dieses — Herzgiftes auf einmal direkt in den Kreislauf zu bringen erfordert, wie sie bei den 1880 von mir angegebenen subcutanen Injectionen desselben Chininpräparates nur approximativ in sehr seltenen Fällen indicirt erscheinen, möchte ich aus meiner, in den sehr wenig verbreiteten „Memorabilien“ (Heilbronn) 1880, Heft I publicirten und wohl deshalb fast ganz unbeachtet gebliebenen „Notiz“ über jene zunächst das Wesentlichste hier hervorheben.

Ich führte dort aus, dass die damals noch überaus seltene und doch von mir schon seit 1870 als äusserst heilkräftig erprobte hypodermatische Anwendung, welche u. a. von einem bekannten Pharmacologen noch 1880, kurz vor meiner Publication, mit dem Satze abgethan worden war, „dass die subcutanen Injectionen aller bis jetzt bekannten Chininverbindungen und -Lösungen schmerzhaft und der Erfolg kein eclatanter sei,“ entweder auf der unzweckmässigen Lösungsweise der älteren Chininpräparate durch freie Säuren, Schwefel- oder Salzsäure, — wie sie leider noch bis jetzt in manchem Buche über Arzneiverordnungslehre und in Medicinalkalendern unter „subcutaner Therapie“, immer wieder angegeben wird, — oder auf der Wahl von zwar leicht löslichen, aber theils gleichfalls entzündungserregenden Verbindungen, z. B. des neutralen ameisensauren, des Ch. bisulfuricum, des bilacticum, theils sehr unsicher wirkender Surrogate, z. B. des amorphen salzsauren Chinoidins beruhten. Behufs Gewinnung wirksamer neutraler Lösungen und eines überall leicht zu erlangenden Präparates hatte ich mich daher nach mancherlei Versuchen mit anderen an das Chinin. hydrochlor. gehalten, das vor dem Schwefelsäuren die Vorzüge eines höheren Gehaltes an der Base (im Verhältniss von 83,6:74,3) und grösserer Löslichkeit hat (1 Th. in 24 Th. Aq. von 19°), welche letztere theils durch Zusatz von Glycerin, theils durch Erwärmen der Lösung ausserordentlich gesteigert werden kann. Während sich z. B. 0,1 dieses Salzes in einer kalten Mischung von 0,4 Glycer. und 0,6 Aq. (also 1:10) löst, kann man durch Erwärmen dieser Mischung oder der einfacheren Berechnung wegen in gleichen Theilen Glycerin pur. und Wasser (ana 0,5) von 0,15 bis 0,25 Chinin. hydrochlor., also bis 1:4, vollkommen lösen und, lauwarm injicirt und durch sanftes Streichen im Zellgewebe verrieben, sehr gut vertragen sehen. Für den Einzelbedarf empfahl ich, nur kleine Mengen der so concentrirten Mischung auf einmal zu verschreiben, z. B. höchstens für 4 Injectionen:

Chinin. hydrochlor. 0,5—1,0
Glycer. pur.
Aq. dest. ana 2,0.
Disp. sine acido!

(Bei längerem Stehen muss man wegen Verdunstung eines Theils des von vornherein so spärlichen Vehikels immer erst einige Tropfen destillirten Wassers vor dem Erwärmen zusetzen).

Ich hatte nun besonders bei intermittirenden Neuralgien durch Injectionen schon von 0,12—0,15 Chinin. hydrochlor. muriat., welche ich, wenn jene im Bereich von Trigeminuszweigen auftraten, öfter in der Schläfengegend, sonst stets am Rücken machte, so rasche Heilungen gesehen, wie vorher bei internem Gebrauch nur durch hohe Dosen (0,6—1,25) und nicht ohne die durch diese bedingten, höchst lästigen Symptome von Cinchonismus und Status gastricus.

Bei Intermittensfiebern empfahl ich von vornherein Injectionen von je 0,25 und nach Bedarf 2 oder selbst 3 solche gleichzeitig an verschiedenen Einstichstellen und „nach den zahlreichen Erfahrungen, welche besonders englische Aerzte (z. B. P. Roberts) in den Malariagegenden Indiens mit schwefelsauren Lösungen gemacht haben, mit sicherem Erfolg, aber ohne abscedirende Entzündungen.“ Solche sah ich an keiner Region mit leicht verschiebbarer und nicht straff über Knochen gespannter Haut, nur an der Schläfengegend erforderte zuweilen eine geringe Anschwellung kalte Umschläge, weshalb die Wahl derselben bei ambulanten Kranken nicht rathsam ist.“

Die von mir für Hospitäler und Polikliniken schon wegen der Kostenersparnis und behufs Ausschliessung der zwar billigeren, aber unzuverlässigen Chininsurrogate empfohlene Methode hat 1883 durch Dr. Richard Kohn¹⁾ auf Ludw. Meyer's psychiatrischer Klinik in Göttingen, welcher sich meiner obigen Formel bediente, eine überraschende Erweiterung ihrer Nutzenanwendung, nämlich „zur schnellen Coupierung acuter Exaltationsepisoden bei chronisch Geisteskranken“, und vor etwa 2 Jahren durch Schreiber eine vielfältige und auch von diesem Beobachter sehr empfohlene Anwendung (in der Königsberger internen Poliklinik) bei Intermittens, Neuralgien und den anderen altbekannten Indi-

cationen des Chinins gefunden. R. Kohn, welcher Injectionen bis zu 0,8 Chinin in dieser erwärmten Glycerinmischung (in 4 Spritzen) beim Auftreten der Vorboten maniacalischer Anfälle, woran solche chronisch Kranke seit Jahren gelitten hatten, mit dem Erfolge mehrjährigen Ausbleibens derselben ausführte, bestätigt, „dass selbst bei dieser (von mir nie versuchten) Dosis niemals bedenkliche Symptome, nicht einmal Uebelkeit oder Erbrechen, auftraten; nur über sehr starkes Ohrensausen wurde geklagt. Auch locale Reizungserscheinungen hat er bei zahlreichen Injectionen an allen Körpertheilen, ausser dem Kopf und Hals, nie gesehen, wenn nur die Lösung warm und gut vertheilt worden war.“ Ebenso wiederholte er die Vorzüge der Billigkeit und der leichten Anwendbarkeit auch bei widerstrebenden Kranken.¹⁾

Es erscheint sonach überflüssig, das von Beurmann und Villejean,²⁾ welche noch 1888 die subcutanen Chininjectionen für etwas neues zu halten schienen, als einzig für dieselben geeignet erklärte, von Vitali erst durch Doppelersetzung von zweifach schwefelsaurem Chinin und Chlorbaryum erhaltene Bichlorhydrat des Chinins zu verwenden, wovon man Lösungen sogar von 0,75 in 1 ccm Flüssigkeit herstellen kann, welche angeblich nur unbedeutend schmerzen und weder örtliche noch allgemeine Unfälle bewirken.

Dass aber auch letztere durch hohe Chinindosen in subcutanen — geschweige denn bei Baccelli's intravenösen — Injectionen wenigstens bei das Chinin überhaupt schlecht vertragenden Individuen möglich sind, beweist die nachfolgende, von einem Collegen an seinem eigenen Kinde gemachte Beobachtung, welche ich zur Ergänzung der sonstigen, in meiner Abhandlung „über Arzneiexantheme, insbesondere über Chininexanthem“ von mir³⁾ nach eigenen und wenigen fremden Beobachtungen dargestellten Nebenwirkungen des Chinins bei dieser Gelegenheit publiciren will.

Im Winter 1887 consultirte mich Dr. X. wegen seines 4½ jährigen ausserordentlich zarten und schwächlichen, blassen, hellblonden und eine fast durchscheinende Haut darbietenden Söhnchens, welches seit 1¼ Jahren von typisch auftretenden Urticariaeruptionen gequält wurde. Dieselben traten seit dem September 1885 stets Morgens zwischen 8 und 9 Uhr, seit dem Juni 1886 auch noch in einem besonderen Ausbruche Mittags gegen 2—2½ Uhr, und zwar vor dem Essen auf und brachten das schon durch lange vorherige Krankheiten anämische Kind noch weiter herunter. Es war nämlich nach Aussage des Vaters „im Januar 1884 von Pertussis und 14 Tage nach dessen Beginn von Bronchopneumonie, einige Wochen später von Ileotyphus und bald darauf von Morbillen“ befallen worden, so dass es von Ende Januar bis Ende April im Bette liegen musste. Der Keuchhusten währte trotz Luftveränderung bis in den September 1884 hinein fort. Dann war das Kind 1 Jahr gesund geblieben bis zum Erscheinen der Urticaria und allgemeiner nervöser Reizbarkeit, auch sehr unruhigen Schlafes. — Ich schlug Chinin innerlich und Abends Bromsalze vor und verwies für den Fall, dass ersteres per os nicht vertragen würde, auf die in meiner erwähnten „Notiz über subcutane Chininjectionen“ gemachten Angaben.

Nach langer Zeit erst sah ich den Collegen mit seinem Kinde wieder, welcher berichtete, er habe „da dasselbe schon früher, während des Ileotyphus, nach kleinen Dosen Chinin (0,05) Erbrechen, Leichenblässe, Schwerhörigkeit bekommen habe, Mitte Februar alsbald mit subcutanen Chininjectionen, aber freilich mit 0,3, begonnen. 2 Stunden darauf seien 3 oder 4 Purpuraeflecken an der Brust, welche sich binnen weiterer fünf Stunden auch am Bauch und den Oberschenkeln zeigten, und heftige Leibes Schmerzen nebst dünnflüssigen Blutentleerungen aus dem After eingetreten. Dieselben (im ganzen etwa 5) hörten unter einer Eisblase und Opiumgebrauch nach etwa 20 Stunden auf. Nach 5 Tagen habe er zum zweiten Mal 0,3 des Chininsalzes subcutan injicirt und dieselben Erscheinungen eintreten gesehen.“

Dieses Kind bot im höchsten Grade den in der genannten Abhandlung von mir für die wenigen, bis 1877 beobachteten Fälle des gewöhnlichen, scharlachähnlichen Chininexanthems festgestellten und von allen späteren Beobachtern notirten gemeinsamen Grundzug der Anämie und Reizbarkeit, insbesondere der Haut; sowie schon früher selbst gegen 6 mal kleinere, intern verabreichte Dosen von Chinin jene, noch lange nicht enttränhselte „Idiosyncrasie“ dar, welche allen jenen, zum Glück seltenen Individuen schon gegen auffallend geringe Dosen desselben eigen war, und endlich war, wie ich bei allen diesen hervorhob, der Symptomencomplex auch qualitativ ein anderer, als bei der an normalen Individuen beobachteten Chininintoxication. Gleichwohl soll uns doch das mögliche Vorkommen solcher Haut- und Darmblutungen — analog den schon von anderer Seite (Kirchner, Schwabach) beobachteten Blutungen und Entzündungen in der Paukenhöhle und im inneren Ohr — von der sofortigen intravenösen (und auch subcutanen) Injection so hoher

¹⁾ Während der Correctur berichtet mir Herr Dr. Rich. Kohn von einem neueren „sehr schnellen und deutlichen Erfolge aus seiner Breslauer Praxis, welchen er mit diesen Injectionen bei einem Falle von ziemlich schwerer Malaria-Cachexie, welche 3 Wochen lang ohne jede Besserung innerlich mit Chinin, Ferrum und Arsen behandelt worden war, erreichte. Die Ernährung hob sich sehr schnell, die Kräfte wuchsen, das fahle Aussehen verschwand, die Durchfälle sistirten.“ Die auffallende Wirkung des subcutan applicirten Chinins gegenüber der Unwirksamkeit des internen Gebrauchs erklärt sich aus dem Status gastricus et intestinalis in solchen Fällen.

²⁾ Des injections hypoderm. de quinine. Bull. de Thérap. LVII, 10, 12; Mars 15, 30, 1888, mir erst kürzlich aus einem Referate in Schmidt's Jahrb. 1888, No. 11, p. 135 bekannt geworden. Auch dem gelehrten pharmakologischen Referenten (O. Naumann) waren meine Angaben hierüber unbekannt geblieben.

³⁾ Berliner klin. Wochenschr. 1877, No. 22, 23.

¹⁾ Ueber Coupierung von „Anfällen“ chronisch Geisteskranker durch Chinin-Injectionen und Bromkalium. Arch. f. Psychiatr. Bd. XI, 3.

Dosen, bis zu welchen Baccelli greift, vollends bei Personen, deren Receptivität gegen das Alkaloid wir nicht schon kennen, abhalten.¹⁾