Zur Krysolgan-Behandlung von Lungentuberkulösen.

Von

Dr. Franz Ludwig Weig.

(Aus dem Sanatorium am Hausstein. [Leitender Arzt: Dr. W. Glaser].)

(Eingegangen am 20. 2. 1922.)

Große Zusammenstellungen (so vor allem die Schrödersche) haben zahlenmäßig den Heilwert des Krysolgans bei gewissen Formen der Lungentuberkulose erwiesen; es erscheint daher müßig, immer wieder auf Grund von relativ kleinen Statistiken hierüber zu diskutieren. Viel größeres Interesse beansprucht nunmehr die Gewinnung einer genaueren Indikationsstellung und ein eingehendes Studium der Wirkungsweise und Leistungsfähigkeit des Präparates an Hand praktischer Erfahrungen. In diesem Sinne möchten wir über unsere Erfahrungen an 50 Fällen berichten.

Die Krysolgan-Injektionen erfordern eine einwandfreie Beherrschung der intravenösen Technik und eine genaue, vorschriftsmäßige Behandlung des Präparates; unter diesen Voraussetzungen erlebten wir niemals einen unangenehmen Zwischenfall.

Von den klinischen Erscheinungen im Anschluß an eine Krysolgan-Injektion ist wohl die wichtigste und augenfälligste die Herdreaktion. Drei Stunden bis 3 Tage nach der Injektion konnten wir in vielen Fällen eine Veränderung des physikalischen Lungenbefundes feststellen. Die Zeichen der Verdichtung (Schallverkürzung, Dämpfung) nahmen zu an Intensität, selten auch an Ausdehnung. Der Charakter des Atmungsgeräusches verschob sich nach der bronchialen Seite hin; bereits bestehendes reines Bronchialatmen gewann an Schärfe. Die vorhandenen Rasselgeräusche nahmen zu an Zahl, Ausdehnung und wurden nicht selten klingend; zu bestehenden feinblasigen Geräuschen gesellten sich oft mittelblasige, zu mittelblasigen großblasige. Auch die pleuritischen Geräusche wurden oft vermehrt und weiter ausgedehnt vorgefunden. Oft traten an Stellen Geräusche auf, wo niemals solche festgestellt worden waren oder wo sie schon vor längerer Zeit zum letzten Mal aufgetreten waren. — Dieser Befund ließ sich in unseren Fällen einige Stunden bis mehrere Tage deutlich nachweisen (in einigen Fällen zogen sich die Reaktionen viele Tage hin und endigten dann jedesmal mit einer ungünstigen Beeinflussung des Gesamtzustandes). Dann aber zeigte sich wieder der ursprüngliche klinische Befund, der häufig eine Abnahme oder ein Verschwinden der Rasselgeräusche aufwies; bei den sehr chronischen Fällen konnte der letztgenannte Erfolg freilich oft erst nach mehreren

Injektionen festgestellt werden. — Entsprechend der Zunahme der Rasselgeräusche stieg auch die Menge des Auswurfes auf das Doppelte bis Vierfache, um dann wieder auf das alte Maß oder unter dasselbe zurückzusinken. In einem Fall, der gleichzeitig bei komplizierender Kehlkopferkrankung dort die „Abblassungs-Reaktion“ zeigte, verschwanden auch regelmäßig während der Reaktionszeit die Lungengeräusche und der Auswurf, was wohl nur darauf bezogen werden kann, daß auch an den Lungenherden eine ischämische Reaktion auftrat. Der Auswurf nimmt nicht selten einen mehr eitrigen Charakter an. Dagegen wurde Bluthusten an unseren Fällen nie beobachtet. Die Temperatur stieg in einem Teil der Fälle um einige Zehntel bis 1 Grad an, um dann meist rascher als die übrigen Reaktionserscheinungen wieder auf die früheren Werte zurückzugehen. In einem beträchtlichen Teil der Fälle zeigte die Temperaturkurve trotz stündlicher Messung keinerlei Beeinflussung. In wenigen Fällen sank sogar die Temperatur um ein paar Zehntel. Man könnte versucht sein, eine Parallele zu konstruieren zwischen Intensität der physikalischen Lungenerscheinungen und Temperaturkurve. Das widerspricht aber durchaus unseren Beobachtungen. Nicht selten blieb bei deutlichen Herdreaktionen die Temperatur unbeeinflusst und manchmal war bei Fällen ohne nachweisbare Herd- und Allgemeinreaktion die Temperaturerhöhung das einzige Anzeichen, daß überhaupt eine Reaktion stattgefunden hatte. — Als ein viel besserer Indikator für die Krysolgan-Reaktion erwies sich die Pulsfrequenz. In den nachgeprüften Fällen zeigte sich meistens während der Reaktionszeit eine, wenn auch oft leichte Erhöhung. Sie erscheint zeitlich als das erste aller subjektiv-objektiven Reaktionssymptome. Bei Fehlen sonstiger typischer Erscheinungen ist unseres Erachtens das Ausbleiben einer Pulsfrequenzsteigerung beweisend gegen eine Reaktion. Bei schon bestehender Tachykardie auf Grund toxischer Einflüsse zeigt sich nach Krysolgan-Verabfolgung nicht selten ein Langsamer- und Kräftigerwerden des Pulses, was aber dann zeitlich erst später einzutreten pflegt. — Von den subjektiven Erscheinungen werden am meisten diejenigen angegeben, die direkt von der Herdreaktion hervorgerufen werden, vor allem vermehrter Hustenreiz, der bedingt wird durch Anfachung der entzündlichen Vorgänge und durch Anlieferung vermehrten Sekretes, dann Stechen, Ziehen und Druck in den erkrankten Partien, oft auch infolgedessen eine gewisse Schwermüdigkeit. Nachtschweiße während der Reaktionstage wurden nicht beobachtet, ausgenommen die wenigen Fälle, die protrahierte Reaktionen zeigten, bei denen sich nach mehreren Tagen einige Male Nachtschweiße einstellten. Häufig wird geklagt über Müdigkeit und Schläfrigkeit, was wir auf die Geschwindigkeits-erhöhung im Ablauf vieler Gewebsreaktionen, ganz besonders auf die plötzliche Steigerung der entzündlichen Vorgänge in den Krankheitsherden und den damit erheblich gesteigerten Stoffumsatz zurückführen müssen; einige Patienten geben sogar an, ein vermehrtes Wärmegefühl in der Muskulatur und in der Haut zu verspüren, was wohl auch damit in Zusammenhang gebracht werden könnte. Dazu steht keineswegs in Widerspruch, daß andere Kranke angeben, ihre anhaltende Mattigkeit verschwinde, der Appetit steige usf.; es handelt sich hier um Fälle, die sehr unter toxischen Einflüssen zu leiden haben und die nun dank der toxinzerstörenden Wirkung des Krysolgans eine Entgiftung erfahren. Hierher gehören auch Angaben über Verschwinden von

Herzklopfen, Magen-Darmstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen usw. Bei wieder anderen stellen sich erst auf Grund der Injektion diese letztgenannten Störungen ein (plötzliche Toxinüberschwemmung? pharmakodynamische Wirkung?).

Wenn wir nun dazu übergehen, die Gesamtleistung einer systematischen Krysolgan-Behandlung klinisch zu überblicken, so können wir an unserem Material folgende Daten festlegen. Von den allgemeinen Krysolganwirkungen ist wohl die augenfälligste eine ganz beträchtliche Gewichtszunahme. Wir sahen eine solche von über 30 Pfund innerhalb 3 Monaten. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Gewichtszunahme durchaus keine regelmäßige Erscheinung darstellt und keineswegs als Indikator für den Heileffekt angesehen werden darf. — Bekanntlich wird dem Gold im lebenden Organismus eine starke katalytische Wirkung zugeschrieben. Diese reaktionsbeschleunigende Wirkung betrifft nun auch eine Reihe von biochemischen Reaktionen, die für den Stoffwechsel maßgebend sind. Demnach ist das Gold ein mächtiger Aktivator des Stoffwechsels und wird daher mit Recht direkt für die Erzeugung von Stoffansatz verantwortlich gemacht. Die Leistungsfähigkeit des Goldes übertrifft in dieser Hinsicht wohl alles, was man von Fe, Hg, As usw. zu sehen gewohnt ist; es hängt dies wohl mit seiner Edelkeit und seinem hohen Potential zusammen. Wie kommt es aber, daß trotz Goldzufuhr nicht in allen Fällen Stoffansatz, ja mitunter sogar Gewichtsverlust eintritt? Das ist eine reine Bilanzfrage; nur liegt die ausschlaggebende Noxe in den einzelnen Fällen verschieden. Bei unzureichender Nahrungszufuhr, bei ungenügender Ausnützung durch den Darm, bei Störungen des intermediären Stoffwechsels, bei erheblich geschwächter Gesamtleistungsfähigkeit der Gewebe, bei anderweitigem Verbrauch der durch die Nahrung zugeführten Energiemengen (Anstrengungen, ausgedehnte oder progrediente Herde mit starker Gewebeseinschmelzung, mit Fieber, erschöpfenden Schweißen usw.) wird es ohne weiteres klar, daß der Schlusseffekt hinsichtlich des Körpergewichtes unter solchen Voraussetzungen oft kein positiver, ja sogar ein negativer sein kann. Was übrigens die Fälle mit Gewichtszunahme betrifft, so ist darauf zu verweisen, daß der Stoffansatz keineswegs allein auf die stoffwechselsteigernde Wirkung des Goldes zurückgeführt werden darf. Gelingt es durch die Goldbehandlung, die Entwicklung eines Krankheitsherde mehr nach der Richtung zur Latenz hin abzudrängen, so müssen wir hierin eine sehr wichtige Voraussetzung für Erzielung von Stoffansatz sehen. Fast ebenso bedeutungsvoll in dieser Hinsicht scheint uns die mächtige toxinzerstörende Wirkungsweise des Krysolgans zu sein; durch Hintanhaltung der andauernden Toxinbelastung und Überlastung sämtlicher Gewebe wird ein Faktor eliminiert, der ja bekanntlich auf den Appetit, auf die Ausnützung des Chymus im Darm und auf die Verwertung der zugeführten Stoffe in den Geweben äußerst hemmend einwirkt. Wir konnten dies an unseren Fällen recht oft wahrnehmen. In dieser letztgenannten Eigenschaft ist auch der günstige Einfluß des Krysolgans auf das Allgemeinbefinden begründet.

Wollen wir nun die Wirkung des Krysolgans auf die Krankheitsherde selbst charakterisieren, so können wir zusammenfassend mit Schröder¹⁾ bestätigen,

¹⁾ Vgl. vor allem: Med. Korrespondenzbl. d. Wien. ärztl. Landesv. 1918. Zeitschr. f. Tuberkulose 1921: Über neuere Arzneimittel.

daß die natürlichen Heilungsvorgänge durch Krysolgan-Behandlung in auffallender Weise beschleunigt werden. Der Wert dieser Beschleunigung ist nicht nur ein ökonomischer und sozial-hygienischer, sondern auch ein prognostischer. Denn nur unter ideellen Verhältnissen könnten wir folgern, daß lediglich mit Allgemeinbehandlung, wenn auch in längerer Zeit, die gleichen Resultate zu erzielen seien. Praktisch muß aber berücksichtigt werden, daß ein noch reaktionsfähiger Organismus eher eine etwas lebhaftere Reaktion ohne dauernde Schädigung verträgt als eine torpide, protrahierte; dazu kommt, daß (schon rein rechnerisch) bei einer erheblich längeren Krankheitsdauer die Möglichkeit einer komplizierenden oder interkurrierenden Erkrankung enorm steigt, durch die ja leider die Prognose so häufig ungünstig beeinflusst wird. Diese Überlegung deckt sich vollkommen mit den Schröderschen Zusammenstellungen, aus denen hervorgeht, daß trotz zunehmender Bösartigkeit der Tuberkulose die Behandlungserfolge seit Einführung des Krysolgans deutlich bessere sind. — Auch wir konnten feststellen, daß bei wirksamer Krysolgan-Behandlung in auffallend kurzer Zeit die Zeichen der Verdichtung deutlicher wurden und die katarrhalischen Erscheinungen zurücktraten. Die Intensität der Dämpfungen nahm rasch zu, wie sich einige Male auch recht deutlich röntgenologisch die zunehmende Dichte der Schatten verfolgen ließ. Die Inspektion ergab eine Retraktion und verminderte Funktion der entsprechenden Brustkorbpforten. Die Durchleuchtung ließ eine Verkleinerung der erkrankten Lungenfeldabschnitte erkennen, vor allem bei isolierten Spitzen- und Oberlappenerkrankungen war eine deutliche Verschmälerung des Spitzen- bzw. Oberfeldes zu sehen; einige Male wurde auch der Mediastinalschatten nach der kranken Seite hin verzogen. Die Spitzen traten tiefer und das Phänomen der Aufhellung beim Husten konnte allmählich nicht mehr nachgewiesen werden. Auch wir können bestätigen, daß diese beschleunigte Abheilung der Lungenherde mit dem Auftreten der sog. Herdreaktionen notwendig zusammenhängt.

Die klinische Symptomatik dieser Herdreaktionen unterscheidet sich also nicht wesentlich von der einer Tuberkulinreaktion. Das Zustandekommen einer solchen Reaktion wird allgemein auf die Anhäufung metallischen Goldes im Herd zurückgeführt. Hierfür sind in der Literatur bereits einige Erklärungen gegeben. Angeblich soll das tuberkulöse Gewebe eine gewisse chemische „Affinität“ zum Golde besitzen oder es soll infolge der Kapillarschädigung in den erkrankten Gebieten in besonders reichlichem Maß und leicht aus der Gefäßbahn austreten können. Es mag dem sein, wie ihm wolle; uns erscheint folgende physikalisch-chemische Erwägung für diese Frage beachtenswert zu sein. Das Krysolgan durchheilt nach der Injektion in wenigen Minuten auf dem Wege der Gefäßbahn den ganzen Organismus, um dann im Verlauf von einigen Tagen durch Niere und Darm wieder ausgeschieden zu werden. Unter normalen physikalisch-chemischen Serumverhältnissen, die ja bekanntlich nicht nur beim gesunden, sondern auch bei den allermeisten Kranken und so auch bei den chronisch Tuberkulösen mit großer Zähigkeit auf der optimalen, kaum schwankenden, biologischen Konstante gehalten werden, geschieht der Abbau des Krysolgans nur ganz langsam und überall gleichmäßig. Die injizierten Mengen werden daher nur so hoch dosiert, daß sie nirgends besondere Erscheinungen verursachen; dazu kommt noch, daß das Krysolgan ja auch gleichzeitig wieder

ausgeschieden wird. Ganz anders liegen die Verhältnisse in entzündeten Gewebsteilen. Wir wissen, daß im Entzündungsgebiet parallel mit der Akuität der Entzündungserscheinungen ganz enorme physikalisch-chemische Zustandsveränderungen angetroffen werden; besonders auffällig sind die Verschiebungen in den osmotischen Verhältnissen und in der H-, OH- und Na-, K-, Ca-Ionenkonzentration. Schade¹⁾ lehrt uns, daß das zirkulierende Blut mit seinen durchaus konstanten osmotischen und ionischen Verhältnissen die veränderten physiko-chemischen Zustände in den Entzündungsherden wieder auszugleichen sucht. Und das gelingt gerade bei chronisch tuberkulösen Prozessen meistens in so vollkommenem Maße, daß gar keine meßbaren Abweichungen von der normalen Isoosmie und Isoionie nachzuweisen sind. Aber man darf doch keineswegs vergessen, daß dieser normale physiko-chemische Befund nur einen recht vollkommenen Kompensationszustand darstellt, daß aber auch ein chronisch entzündlicher Herd von Haus aus die Tendenz zu der genannten physiko-chemischen Verschiebung — wenn auch nur in geringeren Ausmaßen — besitzt. Klinisch läßt sich dies ja sehr häufig beobachten; eine Anstrengung, eine Abkühlung vermag alte, ruhige Herde plötzlich zu heftigster Entzündung zu entflammen; die Injektion von Tuberkulin löst eine Herdreaktion aus, d. h. es verursacht eine mächtige Exazerbation der Entzündungsprozesse. Gelangt nun Krysolgan in einen tuberkulösen Lungenherd, so wird es dort wie überall im Körper abgebaut; aber schon eine kleinste Menge des ausgefällten metallischen Goldes genügt dank seiner katalytischen Wirkung eine Beschleunigung der pathologischen Gewebsreaktionen und somit eine deutliche osmotisch-ionische Verschiebung zu erzeugen. Jetzt aber erscheint uns gerade die H-Hyperionie für den weiteren raschen Abbau des zufließenden Krysolgans von der größten Bedeutung zu sein. Die praktische Erfahrung lehrt uns, daß je akuter von vornherein die entzündlichen Herderscheinungen waren, desto prägnanter und schneller auch die Goldwirkung zutage tritt. Es ist der Fall denkbar, daß in einem Lungenherd, in dem die Veränderung nur rein chemisch-toxischer Art sind und die physiko-chemischen Verhältnisse eine so gute Regulierung erfahren, daß eine geringe Menge Goldes entweder keine oder keine nachhaltige physiko-chemische Zustandsänderung zu erzeugen vermag; hier wäre ein Fall gegeben, der klinisch als refraktär gegen Gold bezeichnet werden müßte. Es handelt sich dabei meist um fibröse Herde. Geszti²⁾ sieht den Grund des Ausbleibens einer Reaktion in der mangelhaften Gefäßversorgung solcher Herde. Dieser Faktor muß wohl mit in Rechnung gezogen werden, doch scheint er uns gegenüber den biologischen Voraussetzungen zurückzutreten. Wir sahen durchaus fibröse Prozesse, die sehr schön und oft sehr nachhaltig auf Krysolgan reagierten; andere scheinbar refraktäre Fälle dieser Art konnten leicht durch Vergrößerung des „Reaktionsgefälles“ mittels einer entsprechenden Gabe Tuberkulin zu sinnfälligen Herdreaktionen getrieben werden. Warum reagierte der eine Fall, warum der andere nicht? Weil in dem einen Fall die „Reaktionsschwelle“ schon durch die kleinsten zum Herd gelangten Goldmengen überschritten wurde, in dem anderen nicht. Ist nun einmal eine Herdreaktion im Gange, so scheint hinsichtlich der vermehrten Goldaufnahme die physiko-

¹⁾ Schade, Die physikalische Chemie in d. inn. Medizin.

²⁾ S. Brauers Beitr. 1919.

chemische Veränderung der Gefäß- und Kapillärwände in soloider Richtung und gewiß auch der Gefäßreichum an sich eine wichtige Rolle zu spielen. Was übrigens die Herdreaktion gerade bei solchen fibrösen Prozessen anlangt, so haben wir die Überzeugung gewonnen, daß sie in sehr vielen Fällen vorhanden ist, jedoch in einem Grade, daß sie nur bei sehr genauem Zusehen erkannt werden kann. Allein so ist es erklärlich, daß gerade in letzter Zeit wieder die Behauptung aufgestellt wurde, das Krysolgan übe auf die Lungenprozesse gar keinen Einfluß aus. Wenn wir aber bedenken, daß es sich bei den chronisch-fibrösen Prozessen nur um ganz kleine Reaktionsgrößen handeln kann und muß, so gehen wir sicherlich fehl, wenn wir auch hier eine schöne perkutorisch-auskultatorisch nachweisbare Herdreaktion erwarten wollten. Selbstverständlich müssen wir daher alle möglichen klinischen Registrierungen — wie oben bereits geschildert — heranziehen, um einer etwa vor sich gehenden Reaktion auf die Spur zu kommen; sehr zu verwerten sind hierbei auch alle Erscheinungen, die mit der Bezeichnung Allgemeinreaktion belegt werden; denn eine Allgemeinreaktion bei Krysolgan erscheint uns nur nach Alterierung des Herdes möglich. Selbstverständlich dauert bei solchen Fällen auch die Behandlung sehr lange, bis ein therapeutischer Effekt nachweisbar wird. Aber er läßt sich tatsächlich erzielen, wie wir an unserem Material sehen konnten. Übrigens kann gerade bei diesen Fällen zur Beschleunigung des Verlaufes sehr vorteilhaft die Kombination mit Tuberkulin in Anwendung gebracht werden.

Schon mehrfach erwähnt ist die reaktionskinetische Wirkung des Goldes. Erfahrungsgemäß wird eine ganze Reihe von biologischen Reaktionen durch Gold katalytisch beeinflusst. Mit Feldt¹⁾ können wir erwähnen die toxinzerstörende Wirkung, die ja klinisch — wie oben geschildert — so oft und so prägnant in Erscheinung tritt, ferner eine Aktivierung der intravitalen Autolyse, was sich wiederum klinisch durch Vermehrung des Auswurfes usw. verrät. Nur möchten wir hierzu bemerken, daß der vermehrte Zellzerfall nicht einzig auf fermentative Prozesse zurückgeführt werden darf, sondern nach Steigerung des pathologischen Stoffwechsels überhaupt die hyperosmotischen und hyperazidotischen Zustände ausgedehnte Kolloid- und hiermit Zellschädigungen im Gefolge haben. Als dritte, besonders augenfällige Wirkung des Goldes ist die Beschleunigung und Anregung der Narbenbildung zu nennen. Auch diese pflegt in den Fällen mit kräftiger und rasch abklingender Reaktion besonders rasch in Erscheinung zu treten; dagegen ist sie in Fällen mit protrahierter Reaktion nicht oder kaum festzustellen. Daß gerade bei sehr erfolgreichen Fällen die exsudativen Erscheinungen enorm gesteigert sind, mußten wir immer wieder beobachten. In einem Fall von knotig proliferierender Tuberkulose des rechten Oberlappens mit erheblichen toxischen Allgemeinerscheinungen, der durch Krysolgan-Behandlung völlig zur Vernarbung und Bazillenfreiheit gebracht wurde, zeigte sich jedesmal nach Krysolganinjektion eine schmerzhafte Anschwellung der rechten Axillardrüsen und der im rechten Mammagewebe verstreuten Lymphdrüsen. In einem anderen Fall mit künstlichem Pneumothorax bildete sich im Anschluß an eine Krysolganinjektion unter kontinuierlichem Temperaturanstieg ein Exsudat, worauf der Auswurf dauernd

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1917 u. 1918.

zurückging und die Bazillen aus dem Auswurf verschwanden, nachdem bereits $\frac{1}{2}$ Jahr lang durch Allgemeinbehandlung, B. E.-Injektionen und Pneumothorax vergeblich versucht wurde, den bestehenden Unterlappenherd wirksam zu beeinflussen. Auch bei einer Analfistel trat jedesmal nach Krysolganinjektion eine vermehrte Sekretion ein, bis endlich die Fistel durch Granulation ausheilte. Dies nur einige interessante Belege! Wir glauben also der auftretenden aktiven Lymphstauung für ein erfolgreiches Wirken des Krysolgans eine bedeutende Rolle zuschreiben zu dürfen. Jedoch auch der vermehrten Anlieferung zellulärer Elemente muß eine ausschlaggebende Rolle zugeschrieben werden. Daß eine solche tatsächlich stattfindet, zeigt der Auswurf und vor allem auch das Blutbild. Nach unseren Beobachtungen konnten wir nach Krysolganinjektion eine deutliche Zunahme der polymorphkernigen Elemente sowie eine ausgesprochene Verschiebung derselben nach links im Sinne Arneths feststellen. Später trat im allgemeinen ein Zurückgehen zum oder unter den früheren Zustand zutage. Die Plättchen, die unmittelbar nach der Injektion oft enorm zurückgingen, stiegen wieder auf die alten Werte und darüber an. Manchmal zeigten im Verlauf einer Krysolgan-Behandlung die Eosinophilen einen merklichen Anstieg. Auffallend war die oft reichliche Anlieferung von großen hellen, einkernigen Elementen, nach Abklingen der reaktiven Erscheinungen (Lymphozyten oder Gewebszellen?). Ob und wie weit diese Elemente für eine Steigerung fettspaltender Funktionen im Sinne Bergels¹⁾ verantwortlich gemacht werden können, war auf Grund unserer Beobachtungen nicht einzusehen. Dahingegen muß die vermehrte Anlieferung polynukleärer Elemente entschieden mit einer vermehrten Gewebsautolyse in Zusammenhang gebracht werden. (Mit dieser Art fermentativen Gewebsabbaues ist aber auch zugleich eine weitere Erklärung gegeben für die gewaltigen osmotischen Verschiebungen im Krankheitsherd.) Was nun die Gefäße anlangt, so wurde lange Zeit versucht, fußend auf der Heubnerschen Kapillargifttheorie, die Wirkung des Krysolgans auf Vergiftung der Kapillaren in den erkrankten Gebieten zurückzuführen. Ganz abgesehen von den Feldtschen Versuchen²⁾, die diese Theorie entkräften, scheint uns auch die klinische Tatsache erwähnenswert, daß wir in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur selbst bei den stürmischsten Reaktionen und auch in Fällen, die sehr zu Blutungen neigten, niemals eine solche im Gefolge einer Injektion auftreten sahen. Die erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren ist also auf eine direkte Wirkung des Entzündungsherdes zurückzuführen; wir denken hierbei vor allem an die Veränderung der Gefäßwände in solider Richtung sowie an die gefäßerweiternde Wirkung gewisser Eiweißabbauprodukte. (Nebenbei sei nur erwähnt, daß auch die gefäßverengende Wirkung auf gewisse Eiweißprodukte zurückgeführt wird [Feldt], wodurch eine gute Erklärung für die manchmal in Erscheinung tretende Abblassungsreaktion gegeben ist, die wir ja auch einmal an einem komplizierenden Kehlkopfhherd beobachten konnten.) Aber nicht nur toxinzerstörende, gewebeaufschmelzende und narbenbildende Vorgänge werden durch Krysolgan direkt oder indirekt reaktionskinetisch beeinflusst, sondern wir finden auch Veranlassung zur Annahme, daß die spezifischen Immunstoffe in erheblichem

¹⁾ Bergel, Die Lymphozytose 1921.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1919/20.

Maße mobil gemacht werden und wohl auch deren Neubildung Anregung findet. Wiederholt konnten wir beobachten, daß nach Krysolganinjektion ältere bereits im Verschwinden begriffene Deycke-Muchsche Intrakutanpapeln wieder an Umfang und Rötung zunahmen. Wir konnten andererseits feststellen, daß nach zu rascher Verabfolgung des Krysolgans protrahierte Reaktionen auftraten, die den Allgemeinzustand ungünstig beeinflussten und einen Rückgang der Hautreaktivität gegen die Partigene sowie gegen Tuberkulin zeigten. Erst nach einer längeren Pause, in der vorsichtig eine Partigenisierung bzw. Tuberkulinisierung eingeleitet war und eine erhöhte Reaktivität wieder erzielt war, konnte wieder eine prompte Krysolganreaktion ausgelöst werden. Als Erklärung dafür glauben wir eine Erschöpfung in der Immunkörper-Anlieferung zu sehen. Am Beginn der prompt einsetzenden Krysolganreaktion werden durch die reaktionskinetische Eigenschaft des Goldes rasch alle vorhandenen Immunkörper aufgebraucht; in den vorliegenden Fällen aber ist die Summe derselben nicht ausreichend, den noch stärkeren Giftansturm des Feindes zu beherrschen, andererseits ist die Gesamtheit der Immunkörper bildenden Gewebe an sich schon geschwächt und wird durch die neue Giftüberschwemmung nur noch mehr gehindert, ausgiebig Immunkörper nachzubilden (Leukozytensturz-Asphyxie). Nach unseren Erfahrungen ist in Fällen mit gut ausgebildeter Allergie bei gutem Gesamtzustand eine Krysolganreaktion am wirksamsten und auch ungefährlich, selbst wenn sie recht kräftig ist. Dieses Bild des regsten Kampfes bieten gerade die mehr frischen Fälle. Und hier kommen wir wieder zusammen mit Geszti, der angibt, daß gerade die mehr frischen Fälle die besten Reaktionen und raschesten Erfolge zeigen. Es muß auf Grund der übereinstimmenden klinischen Beobachtungen angenommen werden, daß in Fällen mit reicher Immunkörperbildung der feindliche Angriff nicht nur unter normalen Verhältnissen, sondern auch noch im Zustand der reaktionsbeschleunigenden Goldwirkung völlig paralysiert, ja sogar vielfach mit einer nachhaltigen Schädigung des Angreifers zurückgewiesen wird. Anfügen möchten wir hier die Beobachtung, daß in denjenigen erfolgreichen Fällen, die nicht in Kombination mit Tuberkulin behandelt wurden, häufig eine auffällige Empfindlichkeit gegen Alttuberkulin (subkutan) und L-Much zu bemerken war; diese mangelhafte Gifftoleranz erklären wir mit der ganz ausgesprochenen Fähigkeit des Goldes, die Toxine rasch zu zerstören; es muß angenommen werden, daß die Toxine nicht auf dem Wege Toxin-Antitoxin-Bindung beseitigt werden, sondern die Toxine auf Grund des reaktionskinetischen Einflusses des Goldes so rasch abgebaut werden, daß es zu gar keinem Anreiz zur Antitoxinbildung kommen kann.

Was nun die Versager anlangt, so dürfte auf Grund voriger Darlegungen auch für sie wenigstens teilweise eine Erklärung zu finden sein. Sei es mangels ungenügender Goldanhäufung, mangels ausgiebiger Gefäßversorgung oder dank ausgesprochenster Regulationsfähigkeit in chemischer oder physiko-chemischer Hinsicht (Puffereigenschaften gerade auch des Bindegewebes!), sei es, daß die Infektionserreger in äußerst geschwächtem Zustande sind: hierin muß sicher für einen Teil der genannten Fälle der Grund für ihr refraktäres Verhalten gegen Gold gesucht werden. Es spricht gar nichts gegen die Annahme, daß zwischen den schlecht reagierenden „Scheinversagern“ und den wirklichen

Versagern nur graduelle Unterschiede sind, so daß die genannten Faktoren wohl für beide Gruppen herbeigezogen werden dürfen. Außerdem dürften nach unseren Erfahrungen auch noch zirkulatorische Verhältnisse sehr ins Gewicht fallen. In einem Fall, der mit schwerer chronischer Bronchitis kompliziert war, setzten zwar die Krysolganreaktionen prompt ein, aber es zeigte sich selbst nach längerer Behandlung kein deutlicher Erfolg; nach systematischer Digitalisierung, die die bestehenden Stauungen und häufigen kleinen Stauungsblutungen sicher beseitigte, konnte sehr rasch ein Erfolg nachgewiesen werden, der nicht nur in einer deutlichen Besserung des Gesamtbefindens, sondern vor allem in dem völligen Verschwinden der dauernd sehr zahlreichen Bazillen aus dem Auswurf bestand. In einem anderen Fall mit kleinem Befund, in dem sich keinerlei deutlicher Effekt zeigte, trat plötzlich eine doppelseitige Rippenfellentzündung auf, womit auf einmal eine erhebliche Besserung einsetzte. (In anderen erfolgreichen Fällen dagegen, die mitunter selbst sehr zu pleuritischen Komplikationen geneigt waren, sahen wir nach Krysolgan niemals deutlichere pleuritische Erscheinung auftreten!.) Hierher gehört auch der bereits berichtete Pneumothoraxfall, in dem erst mit dem Durchbruch eines bedeutenden Exsudats ein deutlicher Heileffekt nachweisbar wurde. Als Ursache einer anfänglich versagenden Krysolganwirkung sahen wir in diesen Fällen eine mangelhafte Abfuhr der Reaktionsprodukte, also ein mangelhaftes Reaktionsgefälle, wozu gewiß auch noch der reaktionshemmende Einfluß gewisser Abbauprodukte sehr ins Gewicht fällt (vgl. verringerte Röntgensensibilität bei passiver Stauung!).

Die direkte Beeinflussung der Infektionserreger durch Gold, die im Reagenzglas als Wachstumshemmung und Abtötung der Kulturen imponiert, wurde lange Zeit in vivo nicht anerkannt. Neuerdings wurde wiederum auf die bakterientötende bzw. abschwächende Wirkung des Goldes hingewiesen (Schnaudigel¹⁾ usw.). Auch wir haben den bestimmten Eindruck von einer solchen Wirkungsweise des Goldes bekommen. Nicht nur, daß von unserem ganzen Material nach 1—8 Einspritzungen über 13%, dauernd bazillenfrei wurden (überall ging eine längere Beobachtungszeit voraus, während welcher konstant Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden!), sondern wir beobachteten auch in vielen Fällen schon oft sehr frühzeitig das Verschwinden oder Zurücktretreten der Stäbchen gegenüber den gekörnten Bazillen, die nach Bergel²⁾ als Abbau- bzw. unfertige Formen anzusehen sind. Besonders deutlich war dies in jenen Fällen zu sehen, die eine starke Hautreaktivität gegen N (Deycke-Much) aufwiesen. Erwähnen möchten wir an dieser Stelle, daß der abnehmende Virulenzgrad gerade bei den fibrösen Fällen vielleicht auch Mitschuld trägt an der oft mangelhaften und trägen Reaktivität gegenüber Krysolgan (wie auch Tuberkulin!). Nimmt man zur Abnahme der Virulenz die Abnahme des Entzündungsgrades und des entzündungsfähigen Gewebes, andererseits die reichlichere Anlieferung von Bindegewebe mit seinen mächtigen regulatorischen Eigenschaften, so wäre der gerne gebrauchte Ausdruck „Goldfestigkeit“ der Bazillen in vielen Fällen wohl zu entbehren. Damit soll keineswegs geleugnet werden, daß sich die Bazillen

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1920.

²⁾ S. Brauers Beiträge 1914.

gegen die ständigen Goldangriffe zu schützen vermögen durch stärkere Entwicklung ihrer Schutzhüllen, die ja obendrein mit Gold feste Verbindungen eingehen sollen.

Noch einige Mitteilungen über unsere Beobachtungen an kombiniert Behandelten. Fälle mit ausgedehnteren Befunden, die entweder von Anfang an eine schwache A.-F.-N.-Reaktivität aufwiesen, wurden vorteilhaft erst mit M.Tb.R. vorbehandelt oder, die im Anschluß an Krysolgan eine Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit erlitten, wurden erfolgreich mit M.Tb.R. zwischenbehandelt. Sehr zweckmäßig erwies sich auch in wenigen Fällen die gleichzeitige Fortbehandlung mit Partigenen und Krysolgan. Von den Tuberkulinen erwies sich uns zur Kombinationsbehandlung am günstigsten das albumosenfreie Tuberkulin (T.A.F.). Wir verwendeten es, um undeutliche Reaktionen lebhafter zu machen und um kräftigere Reaktionen zu erzielen, ohne mit Krysolgan zu steigen. Dank dieser Kombination waren wir nie genötigt, über 0,1 Krysolgan (Einzeldosis) zu verabreichen. Dabei zeigten die so Behandelten eine größere Toxinbelastungsfähigkeit. Damit im Zusammenhang steht die schon vielfach beschriebene Erhöhung der Tuberkulintoleranz bei gleichzeitiger Krysolganinjektion, die auch wir sehr evident beobachten konnten. Zur Erklärung muß unseres Erachtens der rasche Abbau der die Tuberkulinempfindlichkeit erzeugenden Stoffe, die vermehrte Narbenbildung und vielleicht auch die Abschwächung der Infektionserreger herangezogen werden. (Über die von Bacmeister und Schröder warm empfohlene Kombinierung mit Röntgentiefenbestrahlung fehlen uns die Erfahrungen.) Recht nützlich erwies sich die Vorbehandlung oder gleichzeitige Behandlung mit Fe, As, Strychnin, was auf Konto der allgemeinen Leistungssteigerung durch die genannten Stoffe zu setzen ist.

Daß für eine wirksame Krysolganbehandlung eine zweckmäßige Ernährung und eine systematische Freiluftliegebehandlung von grundlegender Bedeutung ist, braucht wohl nur der Vollständigkeit halber erwähnt zu werden. Betreffs komplizierender tuberkulöser Kehlkopferkrankung ist nur zu erwähnen, daß wir in allen wirksamen Fällen die oft beschriebenen typischen Reaktionsbilder sahen, daß sich aber auch bei Krysolganbehandlung der Larynxtuberkulose die Prognose des Kehlkopfleidens nach der Prognose der Lungenerkrankung richtet; bei unbeeinflussbaren oder progressivem Lungenprozeß läßt sich auch im Larynx trotz sichtbarer Reaktion keine Heilungstendenz feststellen. Bei erfolgreicher Behandlung konnten wir Reinigung der Ulzera, vermehrte Granulationsbildung sowie Rückbildung von infiltrativen Prozessen feststellen.

Von unerwünschten Nebenwirkungen nach Krysolganinjektionen verdienen nach unseren Erfahrungen vor allem die Störungen des Magen-Darmtraktes in Betracht gezogen zu werden. Nicht gerade selten sehen wir bei erethischen Individuen während einer Krysolganbehandlung mächtige Hyperazidität, Hypersekretion des Magensaftes eintreten, die sich in wenigen Fällen zu Erbrechen saurer Massen mit Migräneanfällen steigerte. Zur Bekämpfung dieses Folgezustandes verwandten wir mit gutem Erfolg basische Präparate (MgO_2 vor allem!) und Atropinpräparate sowie eine möglichst reizlose Kost; so kam es, daß wir niemals gezwungen waren, wegen solcher Störungen die Krysolganbehandlung zu unterbrechen; dies ist vielleicht auch dem Umstand zuzuschreiben, daß wir in solchen Fällen nie mehr als 0,05 g Krysolgan injizierten und eine

eventuelle Wirkungssteigerung mit T.A.F. zu erzielen suchten. — Wir glauben, daß durch Krysolgan der bei Nervösen an sich schon labile Antagonismus der sekretionshemmenden und -fördernden Einflüsse nur noch mehr insuffizient wird, um so mehr, als auf Grund der chemisch-physikalischen Verschiebungen beim Sekretionsvorgang der Schleimhäute das Präparat in höherem Maße in diesen Geweben angehäuft und ausgeschieden wird. — In einem anderen Fall stellten sich katarrhalische Erscheinungen von seiten des Darmes ein, die zu besonders hartnäckigen Durchfällen führten; von seiten des Magens bestanden anazide Erscheinungen. In einigen Wochen verschwand die Störung, ohne daß der Allgemeinzustand erheblich beeinträchtigt worden wäre. Gleichzeitig bestand eine ulzeröse Stomatitis, die prompt nach fast jeder Krysolganinjektion auftrat, um dann wieder zu verschwinden. Es liegt nahe, hier einen Zusammenhang mit dem — auch in anderen Fällen beobachteten — Verschwinden des Rhodankaliums aus dem Speichel zu sehen. Das Rhodan wird wohl durch Katalyse sofort weiter abgebaut. — Merklliche Salivation wurde von mehreren Kranken geäußert. — Ein Kranker beobachtete regelmäßig ein leichtes Brennen an allen Schleimhäuten inklusive Konjunktiven, Harnblase und Harnröhre. — Einmal beobachteten wir nach erstmaliger Injektion von 0,03 Krysolgan unter Temperaturanstieg ein skarlatiniformes Exanthem, das an Nacken, Brust und Streckseiten der Extremitäten sowie an den Konjunktiven lokalisiert war (die Mundschleimhaut war in keiner Weise alteriert; ödematöse Schwellung der Taschenbänder bei ulzeröser Larynx-tuberkulose) — nach vier Tagen war Temperatur und Exanthem verschwunden. Bei weiteren Injektionen konnten die genannten Erscheinungen nicht mehr nachgewiesen werden (ebenfalls ein Beweis für die anaphylaktoide Genese derselben.) — Renale Komplikationen konnten wir nicht beobachten.

Zum Schluß noch einige Gesichtspunkte über die Indikationsstellung des Krysolgans, wie wir sie auf Grund unserer Beobachtungen gewonnen haben. Ganz auszuschließen sind Anergische (pneumonische Prozesse, sehr ausgedehnte chronische progrediente Tuberkulose), ferner Fälle mit komplizierender Darm-tuberkulose. Dagegen eignen sich nach unserem Erachten Fälle mit komplizierenden toxischen Darmerscheinungen sehr gut für Krysolganbehandlung. Sehr geeignet erscheinen mehr subakute Fälle, die eine gute Reaktivität und einen günstigen Gesamtzustand aufweisen, sofern der Prozeß nicht viel mehr als einen Lungenlappen umfaßt. Subfebrile Temperaturen bilden keine Gegenanzeige. (Dagegen ist höheres Fieber unseres Erachtens eine Kontraindikation für Krysolganbehandlung.) Genannte Fälle vertragen eine ziemlich kräftige Behandlung, die meist einen überraschenden Erfolg nach sich zieht. Neben diesen mehr exsudativen Fällen lassen sich auch die mehr proliferativen recht gut beeinflussen. Gerade hier erschiene uns eventuell eine Kombination mit Tiefentherapie sehr vielversprechend. Bei sehr ausgedehnten Formen dieser Art empfiehlt sich ein sehr vorsichtiges Vorgehen mit kleinen Dosen in größeren Intervallen, eventuell Vor- und Zwischenbehandlung mit Partigenen oder S.B.E. Fälle mit mehr zirrhatischen Prozessen sind durchaus nicht von der Krysolganbehandlung auszuschließen. Hier bewährte sich uns eine kräftige Dosierung und eine Kombination mit Tuberkulin (T.A.F. eventuell T.A.), fortschreitend bis zu den höchsten Dosen. Vielleicht wäre auch hier kombi-

nierende Tiefentherapie geraten. Kavernen mit mäßiger Eiterproduktion und mit fibröser Abkapselung schließen eine Krysolganbehandlung nicht aus. Fälle mit erheblichen Mischinfekten, womöglich mit bedeutenderem Fieber, erscheinen uns für die Goldtherapie ungeeignet. In Pneumothoraxfällen, bei denen kein vollkommener Kollaps zu erzielen war, gaben wir ebenfalls mehrmals Krysolgan. Hierbei fällt eine einigermaßen sichere Beherrschung der Krysolganwirkung oft recht schwierig. Abgesehen von der Möglichkeit einer Exsudatbildung — wie schon berichtet —, ist das Reaktionsgefälle in einer solchen (Teil)-Kollaps-Lunge sehr unterschiedlich, wozu natürlich der jederzeit schwankende Gasfüllungsgrad das meiste beiträgt. Besonders unmittelbar nach der Füllung ist oft kaum ein Effekt zu sehen von einer Dosis, die unmittelbar vor der Füllung eine recht kräftige Reaktion auslöst. Wir konnten derartige kräftige Reaktionen durch eine Nachfüllung direkt kupieren. Ein bereits bestehendes Pleuraexsudat bei Pneumothorax gibt keine direkte Gegenanzeige für Krysolganbehandlung, sondern mahnt nur zur Vorsicht und genauesten klinischer Beobachtung. Wir sahen ein großes Exsudat während einer Krysolganbehandlung zurückgehen. Bronchialdrüsentuberkulose erscheint uns für Krysolganbehandlung ungeeignet.

Die jeweils verabreichten Krysolgandosen bewegten sich zwischen 0,025 und 0,1. Anfangsdosis war 0,025 oder 0,05 — nach Befund! —. Daran reihten sich weiterhin gleich große oder den jeweiligen individuellen Erfordernissen entsprechend erhöhte Gaben. Die Intervalle zwischen zwei Infektionen schwankten ebenfalls individuell zwischen 8 und 21 Tagen. Mehr als eine Gesamtmenge von 1 g Krysolgan wurde niemals in einer Reihenfolge injiziert, da man häufig schon nach 8 Injektionen eine gewisse Ermüdung in den Reaktionsäußerungen deutlich erkennen konnte, die aber nach einer längeren Pause wieder wettgemacht war.

Das Lebensalter der Patienten hatte keinerlei Einfluß auf die Wirkungsweise des Krysolgans. Auch das Geschlecht der Kranken ließ keinen Einschlag erkennen. Wir konnten an den 18 behandelten weiblichen Patientinnen keinerlei Menstruationsstörungen usf. erkennen, die auf die Goldtherapie hätten bezogen werden müssen, obwohl die Injektionen ohne Rücksicht auf die Periode vorgenommen wurden, nur in den Fällen, die schon früher sehr starke menorrhagische oder dysmenorrhoeische Erscheinungen gezeigt hatten, wurde von Injektionen wenigstens in den ersten Menstruationstagen abgesehen. Bei schon bestehenden Störungen dieser Art war kein deutlicher Einfluß zu sehen. (Ein Fall von Amenorrhoe, der schon vor der Behandlung wieder zu schwacher Menstruierung kam, zeigte mit zunehmender Besserung des Gesamtzustandes auch eine kräftigere Menstruation. Doch auch hier dürfte der Zusammenhang nur ein indirekter sein.) Zeigen sich dennoch bei bereits bestehenden Störungen des Genitaltrakts (wie in der Literatur berichtet) nach Krysolgan deutliche Erscheinungen, so besteht nach unserer Anschauung aller Anlaß, die bestehende genitale Komplikation als eine tuberkulöse anzusehen, um so mehr, wenn diese Zeichen mit einer gewissen Regelmäßigkeit nach den Injektionen hervortreten.