Ueber die Behandlung tuberkulöser Fisteln mit einem Derivat des Perubalsams — Zimtsäureallylester —, nebst Bemerkungen über die Hetolbehandlung und einen neuen Gesichtspunkt in der Tuberkulintherapie.

Von Dr. E. Blos und Dr. chem. Kronstein in Karlsruhe.

a) Klinischer Teil von Dr. Blos.

Im Jahre 1898 wurde auf Anordnung des Herrn Prof. v. Beck im städtischen Krankenhause zu Karlsruhe von mir als damaligem Volontärassistenten die Hetolwirkung in der Behandlung chirurgischer Tuberkulosen einer eingehenden Kritik unterzogen. Die Versuche wurden an einem großen Material vorgenommen und ohne Unterbrechung über zwei Jahre fortgeführt. Im Jahre 1900 war Prof. v. Beck zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Versuche positiv ausgefallen seien, und zwar in direkt heilsamem Sinne für die das chirurgische Leiden zumeist begleitende Lungentuberkulose, in indirekt heilsamem Sinne aus den günstigen Bedingungen, die aus diesem ersten großen Gewinne für die peripherischen offenen Tuberkulosen sich ergeben. Nach diesem unzweifelhaft positiven Resultat lohnte es sich, mit dem wirksamen Prinzip des Hetols, das chemisch allerdings erst gefunden werden mußte, die offen zutage liegenden tuberkulösen Herde selbst anzugreifen. Prof. v. Beck übergab mir zu dem Zwecke Anfang 1900 mehrere Präparate, die Dr. chem. Kronstein aus dem Zimtsäurenatrium nach theoretischen Erwägungen gewonnen hatte. Dr. Kronstein wird am Schlusse dieser Arbeit über den Gedankengang, der ihn bei diesen Analysen geleitet hatte, selbst berichten. Für unseren Zweck genügt es zu wissen, daß eines dieser Präparate eine eklatante Wirkung zeigte, während die anderen ohne jeden Effekt waren. Diese wirksame Substanz war der Zimtsäureallylester.

Dieser Zimtester ist eine klare, helle, gelbliche, sehr stark aromatisch riechende Flüssigkeit, von der man nur minimale Mengen zur Behandlung braucht. Liegt eine weite Fistel vor, so wird ein Gazestreifen mit Spuren der Flüssigkeit getränkt, in die Fistel eingeführt und bleibt einen halben bis einen Tag liegen, je nach der Stärke der Reaktion, die eintritt. Ist die

Fistel so eng, daß nicht tamponiert werden kann, so wird die Flüssigkeit mit einer Sonde in die Fistel hineingepumpt. Es entsteht erstens schon nach einigen Stunden eine erysipelartige Rötung und Schwellung in der Umgebung der Fistel, die in der Fläche bis zu Handtellergröße anwachsen kann; neue Tamponade erst nach Abklingen dieser Reaktion nach zwei bis sechs Tagen. Zweitens tritt eine mehr oder minder starke seröse oder eitrige oder käsiges Sekretion ein; letztere dann, wenn wie im Falle 7 im Grunde einer Drüse noch Käsemassen festlagen. Drittens wird eine bisher torpide, beim Sondieren nicht schmerzhaftes Fistel sehr empfindlich, das Sondieren tut wieder weh, sie wird gleichsam wieder „lebendig“. Und dieses „Leben“ in und um die Fistel mit der auftretenden lokalen Leukozytose und ödematösen Durchtränkung und Hyperämie spielt gewiß in nunmehr erfolgenden Heilungsprozessen eine große Rolle.

Die unten kurz skizzierten Krankengeschichten geben in verschiedenen Situationen ein Bild von der manchmal geradezu verblüffenden Wirkung (Fall 5) dieses Abkömmlings des Peru-balsams. Warum der Grundstoff Perubalsam, der ein uraltes Wundmittel bei Tuberkulose ist, nicht immer wirken kann, hat Dr. Kronstein im Anhang nachgewiesen; es ist von höchstem wissenschaftlichen Interesse, den Gang dieser Kronsteinschen Entdeckung zu verfolgen, die für die Entwicklung unserer modernen Arzneimitteltechnik und -Anwendung typisch ist.

Von einer raschen Wirkung des Mittels oder gar von einem Effekt überhaupt kann nur dann die Rede sein, wenn der Grund der Fistel mit dem Stoff erreicht wird; in größere Tiefen gehende oder viel verschlungene Fisteln mit Ausläufern da und dorthin müssen erst mit dem Messer in einen genügend weiten und geraden Kanal verwandelt werden, damit ein Angriffspunkt an der entscheidenden Stelle für den Zimtester vorhanden ist. Jedenfalls darf man getrost sagen, daß der praktische Arzt heute kein Mittel besitzt, auch Messer und Glühisen nicht ausgenommen, um eine renitente tuberkulöse Fistel sicher zur Heilung zu bringen; Badekuren und die Zeit konkurrieren heute wohl allein mit der Zimtesterbehandlung dieser tuberkulösen Residuen.

Es ist das große Verdienst des Herrn Prof. v. Beck, durch Anordnung systematischer Versuche die Heilkraft dieser Substanz aufgedeckt zu haben. Ich bin in der Prüfung des Mittels im Laufe der letzten zehn Jahre in meiner Privatpraxis fortgefahren und zähle heute diese Behandlungsart zu dem festesten Besitz meiner medikamentösen Therapie, ebenso wie die Hetolkur bei Beginn der Lungentuberkulose. Ich darf aus dieser Erfahrung, die auf mehrere 100 wohl und lange beobachtete Fälle gegründet ist, bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß alle inzipienten Lungentuberkulosen von nicht primär perniziösem Charakter durch die einfache Hetolkur nach Landerer geheilt werden. Ich stelle das Hetol in diesem Sinne auf gleiche Stufe mit dem Jodkalium, der Digitalis und dem Chinin. Ich habe mir diesen Ausspruch zwölf lange Jahre überlegt, ehe ich wagen durfte, ihn heute zu tun; Hetol ist das souveräne Mittel für den typischen Lungenspitzenkatarrh!

Die Wirkung des Hetols und des Zimtesters ist empirisch gefunden; theoretisch erklärbar ist sie nicht. Leukozytose und Hyperämie sind sichtbare Effekte dieser Therapie; an sie wird die wissenschaftliche Analyse der Wirkung anzuknüpfen haben. Ob dabei spezifische Affinitäten zu dem Kochschen Bacillus sich ergeben, wird in erster Linie experimentell zu entscheiden sein. In welcher ungeahnten Weise aber die Leukozytose als Leukozytenarbeit im inneren Schutzbetrieb des Organismus die Aufmerksamkeit der Serumforschung auf sich gezogen hat, erlebten wir in der Diskussion um die Lehre von den Oponinen. Diese Lehre scheint mir in gutem Einklang zu stehen mit einer Beobachtung, die ich in den letzten Jahren gemacht habe. Es war mir aufgefallen, und andere Aerzte haben dieselbe Erfahrung gemacht, daß bei einer Tuberkulinkur selbst in mildester Form der Organismus hart mitgenommen werde, Anämie und Abnahme des Körpergewichtes waren selten zu vermeiden: der Leukozytenverbrauch war über die Leistungsfähigkeit der blutbildenden Organe hinaus gesteigert. Ja das Kochsche Tuberkulin wirkt derartig vernichtend auf die Len-

kozyten ein, daß Quinke aus dieser Tatsache eine symptomatische Therapie der Leukämie inaugurierte, die heute noch ihre Anhänger hat. Die Quinkesche Publikation ließ mich meine eigenen Beobachtungen bei den Tuberkulinkuren erst richtig deuten, und ich kombinierte von der Zeit an das Tuberkulin mit dem Leukozytose erzeugenden Hetol; das letztere sorgte nunmehr für den nötigen Leukozytenbedarf, den das Tuberkulin zu seiner Arbeit gebraucht. Seit der Zeit — es sind schon einige Jahre her — habe ich keine Tuberkulinanämie mehr gesehen; durch das Hetol ist die Kochsche Lymphe für mich erst das heilsame und unschädliche Mittel in der Bekämpfung der Tuberkulose geworden, das es unbedingt zu sein verdient.

Das Gesagte soll eine kleine Auswahl von Krankengeschichten illustrieren.

Krankengeschichten aus dem Städtischen Krankenhaus zu Karlsruhe
Abteilung Prof. v. Beck.

Fall 1. (Beispiel für die Wirkung auch bei einer nichttuberkulösen Fistel.) Sofie St., 21 Jahre alt, Appendicitis acuta mit Peritonitis. Operation am 2. Oktober 1900. Am 10. November Bauchwunde bis auf eine Fistel geschlossen. Wiederholte Behandlung der Fistel mit Höllensteinsonde ohne Erfolg. Nach zweimaligem Einführen von Zimtester mit der Sonde schließt sich die Fistel (30. November und 2. Dezember) augenblicklich und dauernd.

Fall 2. Frieda E., 20 Jahre alt. Tuberculosis ossis cuboidei dextri. Resektion am 30. Januar 1901. Fistelbildung. Nachdem die Fistel über zwei Monate bestanden hatte, wurde Zimtester in den Fistelgang eingeführt; daraufhin starke Granulationsblutung, die drei Tage lang anhält. Vor der Zimtesteranwendung war eine Neigung zur Blutung niemals wahrzunehmen gewesen. Schluß der Fistel am 24. April. Eine begleitende Lungenspitzentuberkulose war zu gleicher Zeit erfolgreich mit Hetol behandelt worden.

Fall 3. Luise M., 24 Jahre alt. Lunge frei. Lupus der Haut und Schleimhaut der knorpeligen und der knöchernen Nase. Karies des knöchernen Septum und des linken Os nasi. Tuberkulose der Haut beider großen Labien und Osteomyelitis tuberculosa der rechten Tibia und des linken Radius. Durch operative Eingriffe werden die Knochenherde und der Lupus unter gleichzeitiger Hetolbehandlung zur Ausheilung gebracht in der Zeit vom April bis Dezember 1900. An der Nase bleibt lange Zeit eine Knochenfistel des linken Nasenbeines bestehen; die auf Zimtesterbehandlung in wenigen Wochen zur Vernarbung gebracht wird.

Krankengeschichten aus meiner Privatpraxis.

Fall 4. Fran M., 62 Jahre alt. Hat seit drei Jahren eine schmerzhafte, tuberkulöse Halsdrüsenfistel, daneben eine kirschgroße, bewegliche harte Drüse; leichte Halssteifigkeit. Tuberkulose des rechten Unterlappens der Lunge. Eine zweimalige Tamponade der Fistel mit Zimtester bringt dauernde Heilung. Heute, nach zwei Jahren, ist die Fran noch beschwerdefrei.

Fall 5. M. F., Mädchen, neun Jahre alt. Tuberkulöse Drüsenfistel unter dem linken Unterkiefer, die nach der Inzision einer tuberkulösen Halsdrüse nunmehr bereits seit einem halben Jahr besteht. Am 19. November 1903 wird die Fistel in Narkose exstirpiert; an dem Periost der Innenseite des Unterkiefers reißt der Grund der Fistel ab. Nach Heilung der gesetzten Wunde bleibt wieder eine Fistel zurück. Danach viermal gründliche Thermokauterisation nach jedesmaliger Spaltung der Fistel ohne Erfolg. Die Fistel entsteht immer wieder nach einiger Zeit. Nunmehr einmalige Tamponade mit Zimtester am 16. Januar 1904. Augenblicklich schließt sich die Fistel dauernd. Die Narbe ist heute, nach sechs Jahren, weich und gut.

Fall 6. Frau Mr., 25 Jahre alt. Lungentuberkulose, extreme Anämie, Abszeß unter dem linken Unterkieferwinkel. Am 30. Januar 1903 Entleerung des Abszesses und Resektion des kariösen Unterkieferwinkels. Es bilden sich in den nächsten Wochen zwei Fisteln, in denen die Sonde auf rauhen Knochen stößt. Zuerst wird die eine Fistel mit Zimtester behandelt, nachdem sie zwei Monate bestanden hatte. Heilung nach acht Tagen. Die zweite Fistel ist unverändert geblieben. Nunmehr wird auch diese der Zimtesterbehandlung unterworfen. Nach fünfmaliger Tamponade ist auch sie geschlossen. Gegen die Lungentuberkulose war $\frac{1}{4}$ Jahr hindurch Geosot intramuskulär angewandt worden. $1\frac{1}{4}$ Jahr danach stellt sich die Frau in blühendem Gesundheitszustand wieder vor; die Narben waren dauernd geschlossen geblieben.

Fall 7. Fräulein v. B., 24 Jahre alt. Phthisis pulmonum, Halsdrüsentuberkulose. Am 18. März 1903 Inzision einer verkästen linksseitigen Halsdrüse. Fistelbildung mit spärlicher andauernder Sekretion. Am 6. Mai 1903 Zimtesterbehandlung, die eine starke Sekretion anregt

und die Abstoßung reichlicher käsiger Massen im Gefolge hat. Nach zweimaliger Tamponade ist die Fistel am 15. Mai 1903 trocken, schließt sich aber nicht. Deshalb wird am 27. Mai wieder mit Zimtester tamponiert, worauf neue Käsmassen ausgestoßen werden. Derselbe Erfolg wie das erstmal. Das Manöver wird noch einmal ausgeführt, worauf sich die Fistel solide schließt. Am 27. November 1903 Exitus infolge der Phthise.

Fall 8. Chr. V., Kind, vier Jahre alt. Tuberkulöse Halsdrüsen. Inzision am 30. Juni 1907, Fistelbildung mit aufgeworfenen Rändern, besteht fünf Wochen unverändert. Am 3. August 1907 Zimtesterbehandlung. Nach dreimaliger Tamponade ist die Fistel am 16. August 1907 geschlossen und bleibt es dauernd.

b) Chemischer Teil von Dr. A. Kronstein.

Gelegentlich meiner Arbeiten auf dem Gebiete der Harz- und Balsamchemie bildete u. a. auch der Perubalsam mit seiner komplizierten Zusammensetzung ein besonders interessantes Beispiel, welches für die Aufstellung einer neuen Harzbildungstheorie von Bedeutung war. Meine Harzbildungstheorie gründet sich auf Polymerisation, im Gegensatz zu der bisher bestehenden Meinung, daß die Oxydation allein die Harzbildung hervorruft. Der Perubalsam ist mehrfach untersucht worden, und man konnte außer freier Zimtsäure, Benzoësäure und einem Harz nur noch Zimtsäurebenzylester und Benzoësäurebenzylester konstatieren. Andere Ester der Zimtsäure oder der Benzoësäure sind im freien Zustand nicht isoliert worden. Dagegen ist die Natur des Harzes als Zimtsäure- und Benzoësäure-Ester eines Harzalkohols erkannt worden.

Die Entstehung dieses Harzes resp. des Harzalkohols ist, meiner Ansicht nach, auf die Polymerisation eines monomolekularen Zimtsäureesters zurückzuführen. Zimtsäuremethyl- und Zimtsäureäthylester lassen sich zwar mit Hilfe von Sonnenlicht polymerisieren, die Polymerisationsprodukte jedoch sind ganz anderer Natur als das Harz des Perubalsams. Der im Perubalsam vorkommende Benzylester konnte bis jetzt weder durch Sonnenlicht noch durch Wärme polymerisiert werden. Ich nahm daher an, daß es außer den bekannten Zimtsäureestern noch andere geben müßte, die in bezug auf die Polymerisation sich anders verhalten als diese. Zu diesem Zweck stellte ich den Zimtsäureallylester dar, und es gelang mir festzustellen, daß dieser Ester durch andauerndes Erwärmen sich zu einem Harz polymerisiert, welches sowohl in chemischer als in physikalischer Hinsicht sich dem Perubalsamharz an die Seite stellen läßt. Diese Tatsache ließ die Vermutung zu, daß vor der Bildung des Perubalsamharzes in den Sekretbehältern Zimtsäureallylester im monomolekularen Zustand vorhanden war und durch Polymerisation zur Bildung des Perubalsamharzes verbraucht wurde, während die nicht polymerisationsfähigen Teile, wie freie Zimtsäure und Zimtsäurebenzylester im ursprünglichen Zustande erhalten blieben. Diese Ansicht würde zur Erklärung der bekannten Erscheinung, daß der Perubalsam nicht immer das gleiche Verhalten tuberkulösen Herden gegenüber zeigt, herangezogen werden können. Die Ursache wäre dann nicht in der Natur der Erkrankung, sondern vielmehr in dem Alter des Perubalsams zu suchen. Da die Polymerisation beständig fortschreitet, und zwar in zerstreutem Tageslicht nur langsam, so wäre es denkbar, daß junger Perubalsam Zimtsäureallylester im monomolekularen Zustand enthält, während alter Perubalsam vollständig frei, auch von Spuren des Zimtsäureallylesters ist. Da die Versuche des Herrn Dr. Bloß den Nachweis erbracht haben, daß Zimtsäureallylester nur im monomolekularen Zustand wirkt, so wäre die Erklärung gegeben, warum der eine Perubalsam eine Wirkung ausübt, während diese bei dem anderen Präparat ausbleibt.

Landerer¹⁾ lernte den Perubalsam „als ein vortreffliches Antituberkulosum“ kennen, und anderseits erkannte er dessen Nachteile in der Hervorrufung großer Schmerzhaftigkeit der lokalen Injektionen in tuberkulöse Knochen- und Gelenkherde. Dieser Forscher sah sich daher gezwungen, die einzelnen Bestandteile desselben in chemisch reinem Zustande auf ihre Wirkung der Tuberkulose gegenüber zu untersuchen, da er die Nachteile lediglich auf Verunreinigung zurückführte. Landerer hat jedoch nicht alle Komponenten des Perubalsams untersucht, sondern hat sich auf die Anwendung der Zimtsäure in Form ihres Natriumsalzes beschränkt. Da der Allylzimtsäureester nach meiner Ansicht das hypothetische Material zur Bildung des Perubalsamharzes ist, so schien es mir interessant genug, seine Wirkung auf tuberkulöse Geschwüre untersuchen zu lassen. Praktisch war die Wirkung des Perubalsamharzes auf die Tuberkulose nicht untersucht worden. Es war daher nicht voranzusehen, ob der monomolekulare oder der durch Polymerisation veränderte Körper wirken würde. Die Untersuchung erstreckte sich auf beide Zustände. Sehr bald wurde durch Herrn Dr. Bloß festgestellt, daß der polymerisierte Zimtsäureallylester ohne Wirkung ist, während, wie aus den Mitteilungen des Herrn Dr. Bloß hervorgeht, der Zimtsäureallylester im monomolekularen Zustand auf Tuberkulose reagiert. Gestützt auf die Untersuchungen des Herrn Dr. Bloß wurden Versuche unternommen, um die wirksame Gruppe

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1888, No. 40 u. 41.

des Allylzimtsäureesters herauszufinden. Zunächst wurde der Zimtsäuremethyl- und der Zimtsäureäthylester herangezogen, bei beiden konnte keine Wirkung konstatiert werden. Es war jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Polymerisationsfähigkeit des Allylzimtsäureesters die Ursache seiner Wirkung ist. Wir zogen daher andere Körper, die in der gleichen Art polymerisieren wie der Zimtsäureallylester, heran. Styrol ist in bezug auf die Polymerisation ein solcher Körper und bildet zugleich einen Teil im Bau des Allylzimtsäureesters sowohl als der Zimtsäure:

Trotzdem erwies sich das Styrol der Tuberkulose gegenüber als wirkungslos. Aus diesen Versuchen, welche noch nicht abgeschlossen sind, geht schon jetzt hervor, daß neben der Zimtsäure resp. dem Natriumsalz nur ihr Allylester wirkt.

Das Präparat ist vorläufig nur bei Dr. chem. Kronstein, Karlsruhe i. B., Rheinbahnstr. 18, erhältlich; 5 g kosten 5,00 M. Wegen der Kostspieligkeit des Präparats muß von Gratisproben abgesehen werden.