

### Die antituberculöse Wirkung des Guajacol - Jodoforms.

Von Dr. Ferdinand Winkler,

Demonstrator am k. k. embryologischen Institut der Universität Wien.

„Ein so wechselvolles Schicksal, wie es dem Jodoform beschieden ist, dürfte kaum in der Geschichte der Arzneikörper aufzufinden sein; es ist ja schon häufig vorgekommen, dass Arzneistoffe für alle möglichen Krankheiten angepriesen wurden und sich bei näherer Prüfung als nutzlos erwiesen oder doch auf ihren wahren Werth zurückgeführt wurden. Dass aber eine Behandlungsmethode, die in ungezählten Fällen erprobt und von Tausenden maassgebender Aerzte mit dem glänzendsten praktischen Erfolge getübt wurde, nachträglich auf theoretisch, beziehungsweise wissenschaftlich experimentellem Wege als einer positiven Grundlage entbehrend, als irrthümlich hingestellt wurde, das blieb erst dem Jodoform vorbehalten.“ (Wiener medicinische Blätter 1887 No. 21.)

Eine fast unabsehbare Anzahl von Aufsätzen in der Weltliteratur behandelt die Bedeutung des Jodoforms als antimykotisches Mittel, und der Streit für und dagegen wurde nicht immer mit ritterlichen Waffen ausgekämpft. Endlich hat doch die klinische Erfahrung über die Beobachtung im Laboratorium den Sieg davongetragen, und Volkmann hat mit Bezug auf den Jodoformstreit die geflügelten Worte ausgesprochen: „Der Mensch ist kein Reagensglas.“

Laboratoriumsversuche haben immer ihr Bedenkliches an sich, und die Ereignisse der letzten Jahre haben am besten bewiesen, dass die Uebertragung der im Laboratorium gefundenen Resultate auf das Verhalten am Krankenbette nicht stets vom Erfolge begleitet ist. Laboratoriumsversuche sollen, wie sich Cornet ausdrückt, nichts anderes als Orientierungsversuche sein.

Als orientierende Versuche mögen auch die nachfolgenden Beobachtungen angesehen werden; die Hoffnungen, zu denen sie berechtigen, haben sich bisher nur theilweise erfüllt; vielleicht gelingt es der fortgesetzten Beobachtung, die Bedingungen genau festzustellen, unter denen die Anwendung der Ergebnisse meiner Untersuchung gefahrlos ist. „Die operative Chirurgie“, sagt Theodor Billroth,<sup>1)</sup> „scheint mir durch die Antiseptis an einem Punkte angekommen zu sein, dass eine Steigerung der Erfolge aus anatomisch-physiologischen Gründen kaum mehr möglich ist. Umsomehr tritt nun die Aufgabe an uns und an die nächstfolgende Zeit heran, mit sorgsamer Kritik alles im Laufe der letzten Zeit aufgetauchte und empfohlene Neue ernst und ausdauernd zu prüfen. Die Chirurgie ist rasch und hoch emporgeschossen, sie muss sich nun kräftig auf ihrer Höhe zu erhalten trachten. Nicht nur viele neue Operationsmethoden sind noch kritisch durchzuprüfen, sondern auch die Methode der Anwendung vieler neuer Drogen. Oft genug haben wir schon neue Operationen, Verbandarten, Drogen nach kurzem Gebrauche verworfen und sie dann später, wenn wir sie nach anderen Methoden und Principien in anderer Form anwenden, doch wieder sehr brauchbar befunden.“

Seit Professor v. Mosetig-Moorhof mit dem genialen Scharfblicke eines Entdeckers das Jodoform in die chirurgische Technik einführte, hat es an Versuchen nicht gefehlt, das Jodoform einerseits zu lösen und andererseits zu desodorisiren. Als volle Lösungsmittel kannte man bisher nur Aether und Chloroform. Die Anwendung des Jodoforms als Antituberculoticum liess es wünschenswerth erscheinen, andere Flüssigkeiten zu kennen, mit denen das Jodoform in die Gewebe eingebracht werden könnte; so kam man zur Jodoformemulsion, zum Jodoformöl und zur Lösung des Jodoforms in mit Campher gesättigtem Alkohol.

Freilich hat es nicht an Stimmen gefehlt, welche die durch Jodoforminjectionen erzielten Heilerfolge nicht von dem Jodoform, sondern von dem gleichzeitig injicirten Aether, Alkohol oder Glycerin herleiteten; diese Gegner des Jodoforms wurden durch v. Bruns<sup>2)</sup> durch die Erklärung widerlegt, dass er die nämlichen günstigen Erfolge auch vermittle einer Mischung von Jodoform mit dem unschuldigen Olivenöl erzielt habe.

Die Lösung des Jodoforms in Chloroform scheint keine chirurgische Verwendung gefunden zu haben; um so ausgebreiteter war die Anwendung des Jodoformäthers. — Billroth<sup>3)</sup> fand zwar bei seinen Versuchen mit Injectionen von Jodoformäther, welche theils parenchymatös, theils in Abscesse gemacht wurden, dass sich sehr heftige und anhaltende Schmerzen einstellen; französische Chirurgen aber liessen sich dadurch nicht abschrecken und behaupteten, dass „die durch diese Anwendungsweise des Jodoforms erreichten Resultate ungleich besser waren, als die früher durch andere Operations- und Behandlungsmethoden erreichbaren.“ — Verneuil<sup>4)</sup> sprach sich geradezu begeistert über die Wirksamkeit des Jodoformäthers aus: „Je me fais champion décidé du nouveau procédé, dans lequel je retrouve d'ailleurs les trois termes de ma formule favorite: efficacité, benignité, facilité.“

Vor zwei Jahren theilte Professor Picot<sup>5)</sup> in Bordeaux in der Sitzung der Académie de médecine vom 3. März 1891 ein neues Heilverfahren gegen Tuberculose mit, das in der subcutanen Einspritzung einer Lösung von Guajacol und Jodoform in vollkommen sterilisirtem Olivenöl und Vaseline bestand; jeder Cubikcentimeter enthielt 0,01 cg Jodoform und 0,05 cg Guajacol.

Ueber die Wirkung der Einspritzungen berichtet Picot folgendes: Die Einspritzungen erzeugen keine Reizung, keine Anschwellung und keine Rötung; selbst bei Einspritzungen von 3 cm trat — von dem momentanen Schmerz des Einstichs abgesehen — keine locale Reaction auf. Das unter die Haut gebrachte Medicament wird vollständig resorbiert; es tritt in das Blut ein, und im Harn lässt sich Jodoform nachweisen. Wenn die Kranken nicht fiebern, so tritt auch nach der Injection keine Veränderung der Temperatur auf. Die Einspritzungen üben auf den Verdauungstract keinen Einfluss aus, die Kranken zeigen nach der Injection weder Ekelgefühl, noch Brechneigung, noch Leibscherzen.

Bei einigen Fällen, die zur Nekropsie kamen, konnte Picot constatiren, dass die Cavernen weder flüssige noch käsig Massen mehr ent-

hielten, und dass eine Art Austrocknung der Cavernen (une sorte de dessèchement des cavernes et des cavernules) aufgetreten war.

Picot ist der Ueberzeugung, dass die Injectionen den Allgemeinzustand heben, den Husten und den Auswurf vermindern, das Fieber und die Nachtschweisse sistiren, die Rasselgeräusche zum Verschwinden bringen, die Bacillen im Sputum verringern und das Körpergewicht vermehren.

Bald darauf veröffentlichte aber Grasset<sup>1)</sup> in Montpellier seine Erfahrungen, welche denen von Picot vollkommen widersprechen. Die Unschädlichkeit der subcutanen Injectionen von Gaïacol iodoformé giebt zwar auch er zu, bestreitet aber ihre Wirksamkeit bei Tuberculose, da sie nach seiner Behauptung auf die Tuberkelbacillen nicht specifisch wirken und die Entwicklung der Krankheit nicht hindern. Er sieht die Picot'sche Behandlung nur als unterstützend für die Kreosottherapie an und möchte sie etwa dann anwenden, wenn der Zustand der Verdauungswege die Einfuhr grösserer Kreosotdosen nicht gestattet.

Auch Pignol<sup>2)</sup> empfahl subcutane Injectionen von Jodoform mit Eucalyptol und Guajacol in Olivenöl. Er verwendete eine Lösung von 14 Theilen Eucalyptol, 1 Theil Jodoform und 5 Theilen Kreosot oder Guajacol auf 100 Theile sterilisirten Olivenöls oder Mandelöls; die Injectionen wurden in der Gegend des Sulcus retrotrochantericus ausgeführt, und täglich 10 cm der Lösung eingespritzt. Die damit erzielten Besserungen sind nach Pignol derart, dass man fast von einer Heilung sprechen könnte, wenn die Beobachtungsdauer eine längere gewesen wäre.

Vor kurzer Zeit hat nun Prof. M. Peter<sup>3)</sup> im Hospital Necker in Paris seine Erfahrungen über die Guajacoleinspritzungen bei Allgemeintuberculose veröffentlicht; er verwendete eine Lösung von 10 Theilen Guajacol und 1 Theil Jodoform in 100 Theilen Mandelöl und injicirte jedesmal 50 cg der Flüssigkeit. Peter fand bei seinen Versuchen, dass zwar nach den Injectionen die katarrhalischen Secrete und der Husten abnehmen, aber die Bacillen stets vorhanden bleiben, der Schlaf ruhiger wird und das Fieber sowie die Nachtschweisse aufhören.

Die bacteriologischen Versuche, über welche im Nachfolgenden berichtet wird, beschäftigen sich ebenfalls mit dem Jodoform-Guajacol. Die Ansicht meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Prof. v. Mosetig, dass die Heilwirkung des Jodoforms auf tuberculöse Processe durch eine Hyperämie der Gewebe unterstützt und gefördert werde, regte in mir den Gedanken an, das reizende Guajacol mit dem Jodoform zu verbinden und so die Wirkung des Jodoforms durch ein anderes als Specificum angesehenes Mittel zu unterstützen. Der erste Versuch zeigte bereits — mir waren damals die Mittheilungen von Picot und Pignol noch nicht bekannt —, dass Guajacol ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für Jodoform sei und Jodoform in grösserer Menge in sich aufnehmen könne. Ich hatte dadurch eine Flüssigkeit erhalten, in welcher der Jodoformgeruch durch den Geruch des Guajacols vollständig verdeckt war. Der Streit über die bacterientödtenden Eigenschaften des Jodoforms und des Kreosots legte den Gedanken nahe, mein Guajacoljodoform in seiner Wirkung auf die Tuberkelbacillen zu prüfen. Dabei möchte ich noch bemerken, dass das von Picot empfohlene Gaïacol iodoformé sich von meinem Guajacoljodoform dadurch unterscheidet, dass ich das Guajacol als direktes Lösungsmittel des Jodoforms verwende, während Picot und Pignol Olivenöl als Lösungsmittel benützten. Davon abgesehen, stellen die französischen Autoren die Wirkung des Guajacols in den Vordergrund, während ich die Wirkung des Guajacoljodoforms auf das Jodoform zurückführen muss.

Vom bacteriologischen Standpunkte waren vor allem zwei Fragen zu beantworten: erstens, ob das Jodoformguajacol imstande sei, in Reinculturen die Tuberkelbacillen abzutöden, also ob ihm gewissermaassen eine therapeutische Bedeutung zukomme; und zweitens, ob ein mit Jodoformguajacol versetzter Nährboden noch zur Entwicklung von Tuberkelbacillen geeignet sei, ob also das Jodoformguajacol prophylaktisch wirke.

Um die erste Frage zu beantworten, liess ich Jodoformguajacol auf Glycerinagar einwirken, auf welches aus einer Reincultur von Tuberkelbacillen eine ansehnliche Menge von Schüppchen übertragen worden war. Zu diesem Zwecke brachte ich an den Boden der Epruvetten etwas Jodoformguajacol, so dass dessen Dämpfe das darüber befindliche Glycerinagar mit den Tuberkelbacillen treffen mussten. Um dies zu erleichtern, verwendete ich Epruvetten, die am Boden mit einem kleinen Reservoir versehen waren; das Reservoir diente zur Aufnahme des Jodoformguajacols und die Epruvette zur Aufnahme des Glycerinagars. Nach acht Tagen inficirte ich zwei Meerschweinchen, das eine mit Tuberkelbacillen aus der Originalcultur, das andere mit Bacillen aus der mit Jodoformguajacol beschickten Epruvette. Die Infection geschah sowohl subcutan wie auch intraperitoneal. Bei diesem Versuche erwies sich die Originalcultur als virulent, die der Einwirkung von Jodoformguajacol ausgesetzte Cultur aber hatte ihre Virulenz verloren.

Wenn ich nun Glycerinagar mit den Bacillen aus der mit Jodoformguajacol beschickten Epruvette impfte, so fand keine Entwicklung der Bacillen statt. Daraus ergibt sich, dass das Jodoformguajacol einerseits die Virulenz und andererseits die Entwicklungsfähigkeit der Tuberkelbacillen aufhebt.

Versuche, welche die Einwirkung des Jodoformguajacols auf die Tuberkelbacillen noch erleichterten, ergaben das gleiche Resultat. Tuberkelbacillen aus einer Reincultur, deren Virulenz erprobt war, wurden mit Jodoformguajacol gemischt und sorgfältig verrieben. Die Infection mit dem so hergestellten Materiale blieb erfolglos.

<sup>1)</sup> Semaine médicale vom 19. August 1891.

<sup>2)</sup> Note sur le traitement de la tuberculose par les injections hypodermiques d'eucalyptol, de gaïacol et d'iodoforme. Referat in der Wiener med. Presse 1891, p. 874.

<sup>3)</sup> Gazette des hôpitaux 1893, p. 174.

<sup>1)</sup> Ueber die Behandlung kalter Abscesse und tuberculöser Caries mit Jodoformemulsion. Wiener klin. Wochenschr. 1890, p. 201.

<sup>2)</sup> Ueber die Behandlung tuberculöser Abscesse und Gelenkerkrankungen mit Jodoforminjectionen. Beiträge zur klinischen Chirurgie, redigirt von P. Bruns, 1890, p. 639.

<sup>3)</sup> Ueber die Behandlung kalter Abscesse und tuberculöser Caries mit Jodoformemulsion. Wiener klin. Wochenschr. 1890.

<sup>4)</sup> Injections d'éther jodoformé dans les abcès froids. Revue de chirurgie, 1885.

<sup>5)</sup> Traitement de la tuberculose pulmonaire et de la pleurésie d'origine tuberculeuse par les injections hypodermiques de gaïacol iodoformé. Semaine médicale, 1891, p. 77.

Diese Versuche geben also auf unsere erste Frage die Antwort, dass das Jodoformguajacol im Stande sei, entwickelte Tuberkelbacillen zu tödten oder mindestens ihre Virulenz aufzuheben.

Zur Beantwortung der zweiten Frage habe ich das Glycerinagar theils vor seinem Erstarren mit Jodoformguajacol gemischt, theils das erstarrte Glycerinagar mit Jodoformguajacol übergossen und der Einwirkung desselben durch einige Tage ausgesetzt. Wenn auf einen so präparierten Nährboden Tuberkelbacillen übertragen wurden, so gingen sie nicht an, während in Controllröhrchen mit reinem Glycerinagar die Tuberkelbacillen gut gediehen.

Nachdem auf diese Weise die tödtende Wirkung des Jodoformguajacols auf Tuberkelbacillen ausserhalb des Thierkörpers festgestellt war, dachte ich daran, die Wirkung desselben auf die Tuberkelbacillen innerhalb des Körpers zu prüfen. Meine Versuche, bei gleichzeitiger Einbringung von Tuberkelbacillen und von Jodoformguajacol die Tuberculation der Versuchsthiere zu verhindern, schlugen fehl. Ich möchte mich in dieser Beziehung der von G. Troje und F. Tang<sup>1)</sup> in Bezug auf das Jodoform ausgesprochenen Meinung anschliessen, dass die Tuberkelbacillen im lebenden thierischen Gewebe einen so vorzüglichen Nährboden finden, und dass ihre Wucherungsenergie innerhalb desselben so überaus gross ist, dass die antibacterielle Kraft des Jodoformguajacols machtlos wird.

Weitere Versuche, durch Einbringung des Guajacoljodoforms in den thierischen Organismus denselben zu immunisiren, waren leider nicht von Erfolg begleitet. Sie wurden in ähnlicher Weise vorgenommen, wie es Hölscher und Seifert<sup>2)</sup> zur Prüfung des Guajacolcarbonats thaten. Es wurde hierbei Kaninchen Guajacoljodoform unter die Haut gespritzt und nach einer Stunde Blut abgenommen; das daraus gewonnene Serum erwies sich bei der Uebertragung von Tuberkelbacillen nicht entwicklungshemmend.

Wenn auch die in dieser Weise angestellten Versuche einer Präventivbehandlung durch Guajacoljodoform misslangen, so waren doch die Versuche einer Tödtung der Tuberkelbacillen durch Guajacoljodoform ausserhalb des Thierkörpers stets von Erfolg begleitet. Auch flüssige Nährmaterialien, wie Glycerinbouillon, mit geringen Mengen Guajacoljodoform gemischt, liessen die Tuberkelbacillen nicht zur Entwicklung kommen, während Controllröhrchen mit Glycerinbouillon ohne Zusatz von Guajacoljodoform deutliche Bacillenenwicklung zeigten.

Um die Einwirkung des Guajacoljodoforms auf entwickelte Tuberkelbacillen in noch anderer Weise zu prüfen, brachte ich in eine sterilisirte Eprouvette von weitem Lumen etwas Guajacoljodoform und steckte eine engere Eprouvette mit einer Tuberkelbacillen tragenden Agarmasse hinein; von der engeren Eprouvette entfernte ich den Wattepfropf und hielt nur die weitere Eprouvette mit Watte geschlossen. Nach einem vierzehntägigen Aufenthalt der Cultur im Brutschranke blieben Uebertragungen erfolglos.

Nach diesen Versuchen muss ich zugeben, dass dem Guajacoljodoform zwar keine Allgemeinwirkung auf tuberculöse Leiden zukomme, darf aber voraussetzen, dass es auf Localtuberculose günstig einwirke. Dies glaube ich umso eher annehmen zu können, als die Bacillen auf dem Glycerinagar günstigere Lebensbedingungen finden als in den entzündeten Geweben. Wenn die Bacillen abgetödtet oder auch nur in ihrer Entwicklung gehemmt sind, so muss sich der Process zurückbilden, denn cessante causa cessat effectus.

Von solchen Erwägungen ausgehend, wandte ich mich an meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. von Mosetig-Moorhof, mit der Bitte, das Guajacoljodoform bei chirurgischer Tuberculose versuchen zu wollen. Prof. v. Mosetig bediente sich einer Lösung von der Formel

Guajacoli puri 100,0  
Jodoformii 20,0

und injicirte bei tuberculösen Gelenksprocessen bis zu 20 g der Flüssigkeit. Die Injectionen waren vollkommen schmerzlos und riefen keine Fieberbewegungen hervor, die fungösen Schwellungen nahmen rapid an Grösse ab, und die Wirkung des Guajacoljodoforms war eine eclatante. Die Bedeutung des Guajacoljodoforms für die Behandlung der Localtuberculose fand auch noch durch die Section eines Patienten, dessen Tod eine Stunde nach der Injection eingetreten war, ihre vollkommene Bestätigung. Die Nekropsie zeigte nämlich die eminent austrocknende Wirkung des Guajacoljodoforms auf das fungös erweichte Knochengewebe.

Die Wirkung des Guajacoljodoforms auf die localen tuberculösen Processe ist nach den angeführten Versuchen auf seine bactericide Wirkung zurückzuführen. Ich muss mich diesbezüglich in einen Gegensatz zu den französischen Forschern stellen, welche auf eine bactericide Wirkung keine Rücksicht nehmen; so führt Prof. Peter die Wirkung der Injectionen von Guajacoliodoformé auf eine Transformation der tuberculösen Hyperämie in eine flüchtige Hyperämie (hyperémie fugitive et curable) zurück und fasst den Process als eine „modification par substitution“ auf. Mich aber zwingen meine Versuche, einen direkten Einfluss des Guajacoljodoforms auf den Krankheitserreger und auf seine Producte anzunehmen.

Ueber die Bedingungen, unter welchen die Injectionen vorgenommen werden können, soll eine spätere Veröffentlichung Genaueres bringen. Vorläufig möchte ich nur hervorheben, dass Injectionen grösserer Dosen zu vermeiden sind; auch möchte ich die Verdünnung des Guajacoljodoforms mit Olivenöl oder Mandelöl nicht empfehlen.

Für jetzt dürfte feststehen, dass den Injectionen von Guajacoljodoform

gegenüber den Injectionen von Jodoformäther der Vorzug der Schmerzlosigkeit zukommt; bekanntlich sind, wie dies auch Weidenmüller<sup>1)</sup> hervorhebt, die durch die Aetherinjection bedingten und durch den Druck der Aetherdämpfe gesteigerten Schmerzen häufig so bedeutend, dass nur mit Hilfe der Narcotica der Zustand erträglich gemacht werden kann; auch bei der Anwendung von Jodoformglycerinemulsion treten oft Schmerzen auf.

Wenn ich es in diesen Zeilen wage, die Aufmerksamkeit auf das Guajacoljodoform zu lenken, so geschieht dies in der Absicht, um durch die Mittheilung und die Prüfung eines neuen ausgezeichneten Lösungsmittels für das Jodoform ein bescheidenes Scherflein zu der Allgemeinverwendung des Jodoforms als unseres besten Antituberculotiums beizutragen. Die Worte des jüngst verstorbenen Professors J. Moleschott<sup>2)</sup> „Ich weissage dem Jodoform eine grosse Zukunft“, sind glänzend erfüllt worden, und Dank der Thatkraft v. Mosetig's, gehört das Jodoform neben Chinin, Quecksilber und Salicyl zu jenen Heilmitteln, die wir als specifisch bezeichnen können.

— Einem von Herrn Dr. Gelpke in Bandjar Preanger (Java) an Herrn Prof. Dr. Thomas in Freiburg gerichteten Schreiben, das uns der letztere freundlichst zur Verfügung stellt, entnehmen wir folgende Mittheilung: „Auf meinen vielen Reisen in Ostasien und Niederländisch Indien habe ich eine Arznei von so vortrefflichen Eigenschaften kennen gelernt, dass ich es nicht unterlassen will, Sie damit bekannt zu machen. Die sehr einfache Receptformel lautet:

Rp. Cort. rad. Granat.  
Simaruba ana 10,0

Macera c. Vino Gallico 750 per horas XX

S. Erwachsenen 6—8 Esslöffel, Kindern und Säuglingen ebenso viel Thee- resp. Esslöffel voll täglich.

Diese Arznei ist ein absolut sicheres Mittel gegen **Dysenterie**. Die Heilung vollzieht sich, auch wenn die Krankheit jahrelang gedauert hat, in 4—8 Tagen. Diät braucht nicht gehalten zu werden, indessen ist Fleisch und Huhn ohne Fett anderen Speisen vorzuziehen. Auch bei gewöhnlichen Diarrhoeen aus den verschiedensten Ursachen wirkt die Arznei viel rascher als alle anderen bekannten Heilmittel. Besonders überraschend sind die Resultate bei Diarrhoea aestiva der Säuglinge und Kinder. Früher glaubte ich auch bei Typhus abdominalis gute Resultate zu haben; in der letzten Zeit ist mir dies wieder zweifelhaft geworden — Typhus ist auf Java selten, daher die Zahl meiner Versuche gering. Ich habe auf Java cultivirte und wild wachsende Arten gebraucht; letztere ist vorzuziehen.“

<sup>1)</sup> Ueber die antituberculöse Wirkung des Jodoforms und über die Formen der Impftuberculose bei Impfung mit experimentell abgeschwächten Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr. 1891, p. 484.

<sup>2)</sup> Ueber die Wirkungsweise des Guajacols. Berl. klin. Wochenschrift, 1892, p. 49.

<sup>1)</sup> Zur Behandlung localer tuberculöser Affectionen mit Jodoforminjection. Münchener medicinische Abhandlungen, III. Reihe, 1. Heft. München, Lehmann, 1891.

<sup>2)</sup> Wiener medicinische Wochenschrift 1878, p. 708.