

Kleinere Mittheilungen.

Ueber die hypodermatische Anwendung des Ergotins bei Uterusfibroiden.

Von

Dr. Chrobak,
Privatdocenten in Wien.

Seitdem Hildebrandt den hypodermatischen Ergotin-Injectionen bei Uterusfibroiden warm das Wort geredet und einige geradezu bestechende Heilerfolge dadurch erzielt hat, sind von verschiedener Seite Urtheile darüber gefallen, zumeist aber negirende — vor allem in den Discussionen der Berliner geburtshülflichen Gesellschaft (III. Bd., 1. Heft), wo sich die grosse Mehrzahl, Martin, Eggel, Nebinger, Goldschmidt u. m. a. vor allem in Rücksicht auf die unangenehmen Nebenwirkungen des Ergotins dagegen aussprachen. Nichtsdestoweniger wurde selbst von dieser Seite, wie von einigen anderen Autoren, so Wernich (Berl. Beiträge III. Heft), Bengelsdorf (Berl. klin. Wochenschrift 1874, Nr. 2), Hennig (dieses Archiv V, S. 169) und in letzter Zeit erst von Spiegelberg (Archiv VI, S. 517) die Berechtigung dieser Methode zugegeben, hier und da ein theilweiser Erfolg gemeldet und die richtige Indication für dieselbe genannt (Spiegelberg).

Nicht das geringste Hinderniss der Anwendbarkeit dieser Injectionen ist die grosse Schmerzhaftigkeit derselben, und wenn auch die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen eine sehr verschiedene ist, so haben doch fast Alle, die subcutane Ergotininjectionen machten, von heftigen Schmerzen, Entzündungen, Indurationen, welche oft Wochen dauerten, Abscessen und derlei zu berichten, Uebelstände, die, so gross sie auch sein mögen, mit grösster Wahrscheinlichkeit

nur der Beschaffenheit des angewendeten Präparates, nicht aber der Methode zur Last gelegt werden dürfen. Ich wenigstens muss mich den Erwartungen Wernich's anschliessen, es würde in dem Maasse, als es uns gelänge, besser resorbirbare Präparate von Ergotin darzustellen, die hypodermatische Anwendung desselben leichter werden.

Bevor die Publication Wernich's (Einige Versuchsreihen über das Mutterkorn, 1874) bekannt geworden, habe ich mich vergeblich bemüht, mir von verschiedenen Apothekern gute, d. h. haltbare, klare und leicht resorbirbare Präparate bereiten zu lassen. Alle diese Präparate unterschieden sich aber so gut wie nicht von dem unserer Pharmacopoe (und wenig von dem etwa 30 Mal angewendeten Extractum secalis Bonjean). Eine Lösung dieses Präparates — ich verschrieb gewöhnlich 1 Theil Extract. secal. cornut. in 3 Theilen Aq. destill. und ebensoviel Glycerin — stellte in den ersten Stunden eine dunkel braunrothe, klare Flüssigkeit dar, die sich aber nach kurzer Zeit stark trübte und dann bei der subcutanen Anwendung entschieden mehr schmerzte, als wenn eine frisch bereitete Lösung verwendet wurde.

Durch die Publication Wernich's angeregt, veranlasste ich Herrn A. Simony, Demonstrator an dem chem. Universitätslaboratorium in Wien, die Präparationsmethode Wernich's zu prüfen, und S. bereitete nun nach der Angabe desselben ein Extractum secalis, welches sich wesentlich von dem unserer Pharmacopoe unterschied. Es wurde das gepulverte Mutterkorn zuerst mit Aether, dann mit absolutem Alkohol sorgfältig und wiederholt extrahirt, der Rückstand mit Wasser ausgezogen, und diese Flüssigkeit im Vacuum zur Trockne gebracht. Das so erhaltene Präparat stellte eine dunkelblau-rothe amorphe, trockene Masse dar, die an der Luft sofort zerfloss, gut verschlossen (blos mit einem gut passenden Korkstöpsel) aber sich nun schon 10 Wochen fast unverändert trocken erhält. Die wässerige Lösung dieses Extractes (0,2 Gm. auf 1 Cubikcentim. Wasser), die ich einige Male verwendete, war schön braunroth, absolut klar und hielt sich so durch 2—3 Wochen, dann zeigten sich Spuren von Schimmelbildung.

Ueber die weiteren Ergebnisse unserer chemischen und pathologischen Untersuchungen kann ich nichts weiter mittheilen, ins solange sie nicht zu einem Abschlusse gekommen sind; ich muss mich aber danach der Hoffnung hingeben, ein gutes und haltbares Präparat zu erlangen.

Ein durch Diffusion gewonnenes Präparat habe ich bis jetzt noch nicht in Anwendung ziehen können.

Ich habe, da diese Präparationsmethode erst unlängst bekannt geworden, nur wenige Injectionen mit der oben erwähnten wässerigen Lösung machen können, stehe aber nicht an, meine allerdings nicht sehr zahlreichen Injectionen von Ergotin vorläufig zu veröffentlichen, da ich glaube, dass überhaupt zu wenig Versuche in dieser Richtung gemacht werden in Rücksicht auf die hohe Wichtigkeit des Gegenstandes. Gerade eine solche Methode, die uns in den Stand

setzen soll, einem bis nun fast als unheilbar geltenden Leiden zu begegnen, sollte vielfach geprüft werden von Denen, welchen ein in dieser Richtung verwendbares Material zur Verfügung steht, und doch sind bis jetzt keine grösseren Versuchsreihen aus Kliniken bekannt geworden.

Ich habe an Kranken in der Privatpraxis, wie auch an solchen in meinem Ambulatorium, das ich zu praktischen Demonstrationen verwende, eine Reihe von Ergotininjectionen gemacht. Wie es bei ambulatorischen Kranken so häufig ist, bin ich über eine grosse Zahl von Injectionen nicht im Stande zu berichten, da die Kranken die weitere Behandlung unterbrachen u. s. w.; ich kann daher nur 191 Injectionen, die ich bei 11 Kranken vorgenommen habe, welche ich alle einige Zeit danach in Beobachtung behalten konnte, in Betracht ziehen.

Frau P., Wirthsfrau, 38 Jahre alt, 1 Kind, seit 4 Jahren an Blutungen leidend. Uterus ober der Symphyse eben fühlbar, antevortirt, Höhle 7 Cm. lang, die Digitaluntersuchung ergiebt eine viel bedeutendere Länge; im Fundus uteri lässt sich deutlich ein kleiner apfelgrosser, derber Tumor erkennen. Nach Incision des äusseren Muttermundes und Pressschwammaufschliessen findet sich völlig intraparietal gerade dem Fundus aufsitzend, die Höhle also nur wenig im Vergleiche zur Totallänge des Uterus afficirend, oben-erwähnter harter Tumor. Jeden 2. Tag Injection einer subcutanen Injectionsspritze voll mit schon erwähnter Lösung von Ergotin in Glycerin und Wasser. Die Injectionen waren immer schmerzhaft, liessen meist 3—4 Tage dauernde Indurationen zurück, 2 Mal unter 42 Injectionen entstanden oberflächliche Abscesse, die sich von selbst öffneten. Ich habe bei dieser und der folgenden Patientin 30 Mal das Extractum Bonjean angewendet und muss angeben, dass mir die Injectionen weniger schmerzhaft erschienen, und dass es nie nach denselben zu einem Abscesse kam, es wollte mir aber scheinen, als wenn der Erfolg, insoweit man ihn auf gerade vorhandene Blutungen beobachten konnte, weniger bedeutend gewesen wäre, als bei dem Ergotin unserer Pharmakopoe.

Nach 42 Injectionen fand ich unmittelbar nach der Menstruation, welche die ganze Zeit sehr heftig war, den Muttermund geöffnet und das Segment eines runden Tumors im Cervicalkanale. Unter Assistenz des Dr. Winiwarter spaltete ich den Cervix so weit als möglich, und entfernte mittels der Scheere nach vieler Mühe wegen Unzugänglichkeit der Basis des Tumors ein fast rundes, etwa 6 Cm. im Durchmesser haltendes, in der Kapsel befindliches Myom, welches gegen den Fundus aber nicht abgegrenzt war, sondern breit mit einem noch im Fundus intraparietal sitzenden Tumor zusammenhing. Da die Blutung dabei sehr heftig war, sah ich von weiterer Enucleation des Restes ab und wollte die Aftermasse durch fortgesetzte Ergotinanwendung zur Ausstossung bringen.

Die Pat. erholte sich rasch und ich sah sie mehrere Monate nicht. Im Winter 1873/4 kam sie wieder, abermals über Blutungen klagend.

Ich machte von da ab 23 weitere Injectionen, und konnte nach neuerlichem Aufschliessen nachweisen, dass sich das im Fundus gewesene Myom in die Uterushöhle herabgedrängt habe und mit etwa daumendickem, kurzem Stiele mit demselben zusammenhing. Da die Patientin aber schon während zweier Monate normal menstruiert und im Stande war, ihr anstrengendes Geschäft zu versehen, so wollte sie die Entfernung dieses Tumors bis zum Herbst, wo sie „Zeit habe, krank zu sein“, verschieben und sie trägt denselben heute noch (5 Monate nach der letzten Injection). Auffallend ist, dass sie die ganze Zeit — ich erhalte regelmässig Nachricht von ihr — keine starken Blutverluste hat.

2. Fall. Frau T., 36 J. alt, vor 2 Jahren eine Frühgeburt, seitdem Blutungen.

Uterus anteponirt, gleichmässig derb, Höhle nach rückwärts concav, $8\frac{1}{2}$ Cm. mit der hinteren Wand ein bretharter, kugelig, faustgrosser Tumor in fester Verbindung. Menstruation immer profus, letzte Blutung dauert 5 Wochen. 43 Injectionen von Ergotin bis December 1873, 1 Mal Abscess, fast immer schmerzhaft Indurationen. Der Tumor ist unverändert geblieben, ebenso die Länge des Uterus, die Blutungen haben aber aufgehört, die Pat. ist bis heute unregelmässig, aber nicht stark menstruiert.

3. Fall. Frau S. Mehrere bis nussgrosse fibröse Knoten in der vorderen Uteruswand, Höhle $7\frac{3}{4}$ Cm. Menses anteponirend, stark 8—10 Tage dauernd.

Nach 24 Ergotininjectionen keine Veränderung am Uterus, Menses geringer, 4—5 Tage, aber anteponirend. Die Injectionen waren schmerzhaft, Indurationen, kein Abscess.

4. Fall. Frau K. Grosses, bis an den Nabel reichendes Fibroid der hinteren Uteruswand — schon früher mittels Incision und Jodinjektion fruchtlos behandelt — sehr heftige Blutungen.

3 Injectionen. Nach jeder Injection Kribbeln, Brechreiz, heftige Schmerzen an der Injectionsstelle, starke, handtellergrösse Röthung und Schwellung, 1 Mal Abscess — danach wurden die Injectionen aufgegeben.

5. Fall. Frau Gl., 38 J. alt, steril, seit 3 Jahren mir als Antelexio durch wallnussgrosses Fibroid im Fundus bekannt. Seit Januar 1874 6—8 Tage dauernde Menstruationen, etwa doppelt so stark wie früher.

Im Mai und Juni 1874 5 Ergotininjectionen, jedes Mal starke Schmerzen, die Injectionen müssen im Hause der Pat. gemacht werden, und sollte sie den ganzen Tag wegen grosser Abgeschlagenheit zu Bett bleiben. (Allerdings sehr hysterisches Individuum.)

Die Menstrualblutungen sind geringer geworden, etwa so, wie sie im Januar 1874 waren.

6. Fall. Frau G., 44 Jahre alt, steril. Seit 4 Jahren von verschiedenen Aerzten eines kolossalen bis über den Nabel reichen-

den Fibroides wegen ohne Erfolg behandelt. Keine profusen Blutungen.

12 Injectionen — keine Veränderung bezüglich Umfangs und Blutungen. Keine auffallende Schmerzangabe, trotzdem war die Pat. nicht zur Fortsetzung der Injection zu bewegen.

7. Fall. Frau G., Kindsfrau, 57 J. alt, seit 4 Jahren nicht mehr menstruiert. Im und um den Uterus mehrere nuss- bis orangengrosse Fibroide. Beschwerden durch Druck auf Mastdarm und Blase.

2 Injectionen. Die erste schmerzhaft, starke Entzündung; nach der zweiten, 8 Tage später, plötzlicher Collaps, von dem sie sich schwer erholt. Injectionen aufgegeben.

8. Fall. Frau F., 40 J. alt. Seit 2 Jahren bekanntes Fibroid der vorderen Wand, welches nach zweimaligem Gebrauche von Hall stetig zugenommen hatte, Fundus 3 Querfinger über dem Nabel, Höhle $7\frac{3}{4}$ Cm. 8—10 Tage dauernde Menstrualblutungen.

7 Injectionen bis Juni 1874. Jedes Mal starker Schmerz und Induration einige Stunden lang; die zwei letzten Male das von Simony dargestellte Präparat verwendet, bedeutend geringere, das letzte Mal am nächsten Tage kaum nachweisbare Induration, Injection selbst aber schmerzhaft, doch verschwindet die Empfindlichkeit rasch.

Ende Juni schien eine entschiedene Verkleinerung des Fibroids eingetreten zu sein. Der Fundus stand kaum 2 Querfinger über dem Nabel, der Uterus war leichter beweglich, die Höhle $\frac{1}{2}$ Cm. kürzer. Das Befinden der Patientin völlig zufriedenstellend, im Herbst — nach ihrer Wiederkunft — werden die Injectionen fortgesetzt werden.

9. Fall. Frau B., 50 Jahre alt, seit dem Sommer 1870 anteponirende starke Menses. 1871 mit Incision und Porte caustique mit vorübergehendem Erfolge behandelt.

Juni 1873: Uterus antevertirt, Höhle 11 Cm. lang, der Uteruskörper uneben durch mehrfache, in sein Gewebe eingebettete Tumoren, die aber keine ganz scharfe Begrenzung zeigen. Cervicalkanal bis zum Orific. internum für den Finger durchgängig, in der Vagina links oben kleines, bohnergrosses, hartes Fibroid.

Von Juni bis Juli 1873 wurden 12 Injectionen gemacht, die sämtlich schmerzhaftes Schwellungen zurückliessen. Im Juni 1873 letzte Menstruation, von da bis April 1874, wo ich die Kranke das letzte Mal sah, war überhaupt keine Blutung mehr eingetreten, der Uterus war entschieden kleiner und weicher geworden — seine Höhle mass $8\frac{1}{2}$ Cm.

Ausser diesen 9 Fällen von Fibroiden ist noch eine weitere Zahl von Ergotinjectionen gemacht worden, sowohl von mir selbst, als von anderen Aerzten über mein Anrathen; ich bin aber noch nicht in der Lage, darüber zu referiren.

Ich habe ferner noch in 2 Fällen Ergotin injicirt.

10. Fall. Frau B., 28. J. alt, 1 Kind vor 2 Jahren, zweites 29. Januar 1873, nährt selbst.

Bis 17. März, wegen verzögerter Involution, Blutungen, trotz öfterer innerlicher Anwendung von *Secale* (5 Gran Extract. pro dosi), Tamponade u. s. w.

Am 17. März machte ich die 1. Injection, die genau dieselben lokalen Empfindungen erzeugte, wie eine Morphininjection, welche die Pat. aus Erfahrung kannte; keine Induration, nächsten Tags keine Blutung mehr. Am 19. März 2. Injection wieder ohne lokale Reaction; die Blutungen kehrten während der ganzen Lactation nicht wieder.

11. Fall. Frau Kr., 46 J. alt, 2 Kinder. Vor 4 Jahren hatte ich die Pat. zum ersten Male gesehen. Ihr anämisches, gelbes Colorit, starke Blutungen, die vergrößerte, knotig derbe Vaginalportion mit fixirter und stellenweise ulcerirter Schleimhaut liessen mich Verdacht auf Carcinom schöpfen, der sich aber im Verlaufe als nicht richtig erwies. Im vorigen Sommer war der Uterus antevertirt, etwas flectirt, dickwandig, die Vaginalportion sehr breit, kurz, noch knotig, derb, Schleimhaut darüber intakt, Länge des Uterus $7\frac{1}{2}$ Cm. Blutungen in 18—20tägigen Zwischenräumen, 6—8 Tage dauernd.

Es wurden 16 subcutane Ergotinjectionen gemacht, von denen einige fast schmerzlos waren, während andere mit derselben Vorsicht ausgeführte heftig schmerzten und langdauernde Knoten in der Bauchwand zurückliessen.

Die Blutungen haben grössere Pausen zwischen sich und sind geringer als früher, sonst hat sich nichts geändert.

Ich habe also bei 9 Fällen von Uterusfibroiden 173 Ergotinjectionen gemacht. Darunter wurden in 2 Fällen die Injectionen sofort aufgegeben, ein Mal nach 2-, das zweite Mal nach 3maliger Anwendung. In einem dritten Falle (F. 6) blieben die Injectionen (12) fruchtlos, allerdings waren Blutungen nicht vorhanden und ist die Zahl der Injectionen in keinem Verhältnisse zur kolossalen Grösse des Fibroids.

In 6 Fällen, die zusammen mit 156 Injectionen behandelt wurden, ist ein entschiedener Erfolg zu constatiren, und zwar sind die Blutungen ausnahmslos bedeutend geringer geworden, so gering, dass sich die Patienten mit Ausnahme einer (Fall 3) als geheilt betrachten.

Ausser dieser präcisen hämostatischen Wirkung ist 3 Mal ein directer Einfluss des Ergotins auf das Fibroid wahrscheinlich. Im Falle 1 ist derselbe evident, und zwar äusserte er sich bis zur Exstirpation des ersten Tumors, blos durch Anregung von Contractionen der über den Tumor ziehenden Muskelfasern des Fundus, welche offenbar das Uebergewicht erlangten über jene, die zwischen Tumor und Schleimhaut lagen, ohne dass die Ernährung dieses sich vor-drängenden Tumors alterirt worden wäre; nach der Exstirpation dieses Fibroidantheiles aber scheint nicht blos die expulsive Wirkung stattgefunden zu haben, sondern in Rücksicht auf die seit mehreren Monaten im Verhältnisse zu früher gering gewordenen Blutungen ist anzunehmen, dass auch die den noch im Uterus befindlichen Tumor

ernährenden Gefässe von der Contractionswirkung betroffen worden sind.

Im Falle 8 ist nach 7 Injectionen deutlich zu beobachtende Verkleinerung des Fibroids aufgetreten, nur ist die Zahl der Injectionen noch gering und die Zeit der Beobachtung zu kurz, um ein endgiltiges Urtheil zu rechtfertigen.

Im Falle 9 (12 Injectionen) hat vielleicht die zur selben Zeit zufällig eingetretene Menopause mit Einfluss gehabt. In Rücksicht auf das ganz präzise Aufhören der Blutungen gleich nach Beginn der Injectionen aber und auf die bedeutende Verkleinerung des Uterus, möchte ich zum wenigsten den Ergotinjectionen einen entschiedenen Erfolg bezüglich der Beförderung der physiologischen Rückbildung des Uterus vindiciren. (Was Fall 10 u. 11 betrifft, so illustriert der erste die präziser eintretende Ergotinwirkung nach der Injection gegenüber der innerlichen Darreichung. Der zweite ist eine so alte chronische Metritis, dass eine Resorption a priori nicht mehr zu erwarten stand, die starken Blutungen hörten aber auch hier vollständig auf.)

Die Möglichkeit der Einwirkung des Ergotins auf Fibroide des Uterus kann von vorneherein eigentlich nicht geleugnet werden. Unter dem Einflusse starker und fortdauernder Uteruscontractionen kann der in die Uterusmuskulatur eingebettete Tumor ein Mal nach aussen, unter die Serosa, oder nach innen, unter die Mucosa gepresst werden, es hängt dies offenbar von der Mächtigkeit der in der einen oder anderen Richtung befindlichen Muskellage ab; ein ander Mal kann durch die andauernde Contraction eine allseitige, gleichmässige Compression des Neugebildes entstehen, wenn sich die Wirkung der Muskellagen das Gleichgewicht hält, ein Verhältniss, welches begreiflicherweise günstig für die Resorption ist; ein drittes Mal können, wie Hildebrandt angiebt, die den Tumor ernährenden Gefässe durch die Contraction der Uteruswand oder ihrer eigenen Muscularis verengert werden und so das Aftergebilde nur mehr mangelhaft ernähren, welches dann möglicherweise einer regressiven Metamorphose anheim fällt. Jedenfalls möchte ich mich völlig der Ansicht Spiegelberg's anschliessen, es sei ein Radikalerfolg nur bei solchen Fibroiden zu erwarten, wo die Geschwulst ohne scharfe Begrenzung (Kapsel) in das Uterusgewebe übergeht; in den anderen Fällen, wenn sie sonst günstig sind, d. h. nicht zu alte, harte oder gar verkalkende Geschwülste darstellen, ist meiner Ansicht nach nur ein theilweiser Erfolg zu hoffen.

Es eignet sich demnach nicht jedes Fibroid für die Ergotinbehandlung, und glaube ich, bei den Fällen, die ich jetzt in der Behandlung habe, bessere Heilerfolge zu erzielen. Ganz abgesehen aber von den wirklichen Heilerfolgen, verdient die subcutane Ergotinanwendung als Blutstillungsmittel bei Fibroiden unbedingte Empfehlung.

Das Verfahren, welches ich bei den Injectionen anwendete, war folgendes: Ich verwendete eine Lösung von 1 : 6 (Hildebrandt

1 : 5) in Glycerin und Wasser, zuletzt bloß wässrige Lösungen von stärkerer Concentration.

Ich habe nie mehr als eine subcutane Injectionsspritze auf ein Mal und nie häufiger als jeden 2. Tag injicirt. Oft musste ich 6 und 8 Tage pausiren. Ich habe immer in der Nabelgegend, und zwar womöglich radiär, gegen denselben eingestochen (natürlicherweise möglichst tief in das subcutane Bindegewebe), habe öfter versucht, durch Streichen und Drücken der ins Gewebe injicirten Flüssigkeit ihre Resorption zu erleichtern, habe aber auffallenderweise jedes Mal danach heftigere Reaction bekommen, als wenn ich es nicht gethan habe. War es möglich, die Einspritzungen im Hause der Kranken zu machen, so liess ich sie einige Stunden danach ruhig liegen und auf die Injectionsstelle von vornherein kalte Compressen auflegen. Nichtsdestoweniger waren doch fast alle Injectionen sehr schmerzhaft. Ich habe unter den 191 Injectionen 4 Abscesse zu verzeichnen, in der ungeheueren Mehrzahl Entzündung der Haut und Knotenbildung, die oft erst nach mehreren Wochen, gewöhnlich wohl nach 4—6 Tagen schwanden. Einige wenige Male, im Ganzen vielleicht 25—26 Mal, klagten die Kranken nicht mehr, als bei jeder anderen subcutanen Anwendung. Es ist immerhin auffallend, dass dasselbe Individuum zu verschiedenen Zeiten verschieden empfindlich ist gegen die Ergotinwirkung. Einige Male beobachtete ich Kribbeln, ein einziges Mal Intoxicationserscheinungen.

Eine Bürgschaft dafür, dass es gelingen wird, leicht resorbirbare Ergotinpräparate herzustellen, sehe ich darin, dass mit zunehmender Reinheit des Präparates die Schmerzhaftigkeit der Anwendung abnimmt.

Das gewöhnliche Extractum secalis Pharmacop. austr. machte entschieden die heftigsten und am häufigsten Schmerzen; das Extract. haemostat. Bonjean schien mir besser vertragen zu werden, und das nach der Wernich'schen Vorschrift nur mit der Abänderung bereitete Extract, dass es im Vacuum zur Trockne gebracht wurde, war zwar auch noch schmerzhaft in der Anwendung, es hinterliess aber keine dauernden Indurationen mehr.
