

## Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose.

Von Dr. Arthur Mayer, Spezialarzt für Lungenkrankheiten in Berlin.

Die Arbeit von Pekanovich in Nr. 28 dieser Wochenschrift „Ueber chemotherapeutische Versuche bei Lungentuberkulose“ berichtet u. a. auch über außerordentliche Mißerfolge bei der Behandlung von Phthisikern mit dem von Merck dargestellten Aurum Kalium-cyanatum. Das veranlaßt mich, schon jetzt in Kürze über das Ergebnis von therapeutischen Versuchen mit diesem Präparat zu berichten, über die ich eigentlich erst nach Abschluß weiterer Erfahrungen am Menschen und am Tiere in einigen Wochen referieren wollte.

Schon im Jahre 1904 habe ich, angeregt durch die Arbeiten von Edinger und Treupel,<sup>1)</sup> das Ergebnis von Stoffwechselversuchen nach Rhodanverabreichung veröffentlicht,<sup>2)</sup> Diese Stoffwechselversuche waren für mich der Ausgangspunkt für weitere Arbeiten geworden. Ich hatte immer gehofft, daß, da u. a. meine Versuche eine bedeutende Herabsetzung der Eiweißoxydation, soweit die unoxydierten Schwefelprodukte in Betracht kommen, bewiesen, sich nach Verabreichung

von Rhodansalzen selbstdesinfektorische Vorgänge im Körper nachweisen lassen würden, die den Ablauf chronischer Infektionen, besonders der Tuberkulose, beeinflussen könnten. Ich war zu dieser Hoffnung um so mehr berechtigt, als einerseits Martinoti<sup>1)</sup> gezeigt hatte, daß Injektionen von gewöhnlichem Rhodannatrium Experimentaltuberkulose bessern oder heilen könne, und weil auf der anderen Seite von Edinger der Nachweis geführt war, daß das Chinolinrhodanat sehr energisch desinfizierende Eigenschaften entwickelt. Die Mitteilung von Martinoti ist nun allerdings von Treupel und Schlegel<sup>2)</sup> widerlegt worden, dagegen ist aber bestätigt worden, daß das Chinolinrhodanat schon in  $\frac{1}{16}$  %iger Lösung deutlich das Wachstum von Tuberkelbazillen hindert. Es lag also nahe, an das Cyanradikal andere Verbindungen anzulagern, die geeignet sind, nicht nur die durch das Rhodan nachgewiesene Beeinflussung des Stoffwechsels zu fördern, sondern gleichzeitig auch desinfizierende Wirkungen zu entfalten.

Nachdem ich die verschiedensten Kombinationen versucht hatte, die sich entweder als wirkungslos oder als zu giftig erwiesen hatten, habe ich schließlich die Vereinigung des Cyanradikals mit den Schwermetallen experimentell zu erproben versucht. Auf diesem Wege bin ich, nachdem sich auch die Kupfersalze als unwirksam erwiesen hatten, zu dem Aurum Kalium-cyanatum gekommen.

Auf die eminent Tuberkelbazillen schädigende Wirkung des Goldes und besonders des Goldeyans hat bereits Koch hingewiesen, und Behring hat gezeigt, daß das Gold noch in einer Verdünnung von 1 zu 2 000 000 desinfizierend wirkt. Im Anfang dieses Jahres haben Bruck und Glück<sup>3)</sup> und kurz darauf Bettmann<sup>4)</sup> die alten Kochschen Versuche wieder aufgenommen und in der Tat Heilerfolge bei Hauttuberkulose erzielt. Neuerdings hat auch Junker<sup>5)</sup> mit gutem Erfolge Lungentuberkulose behandelt. Ueble Zufälle sind weder von Bruck und Glück oder Bettmann, noch von Junker beobachtet worden. Nur Pekanovich hat in vier oder fünf seiner Fälle behauptet, schwere Symptome von Cyanvergiftungen und dadurch ein rapides Fortschreiten der Krankheit beobachtet zu haben. In einem Falle aber hat er ein außerordentlich günstiges Resultat erzielt.

Ich habe an einer größeren Anzahl von Patienten seit längerer Zeit die Einwirkung des Aurum Kalium-cyanatum auf den Verlauf der Tuberkulose studiert. Tierversuche gehen parallel. Ohne jetzt schon über die Einzelheiten berichten zu wollen, kann ich hier nur feststellen, daß das Aurum Kalium-cyanatum zweifellos einen großen Einfluß auf den Krankheitsprozeß zu haben scheint. Die Tuberkelbazillen verschwinden bisweilen schon nach wenigen Injektionen aus dem Sputum. Die objektiven physikalischen Symptome ändern sich ganz auffallend im Sinne einer Heilung, und das subjektive Befinden bessert sich ganz erheblich. Ich habe dabei in keinem Falle irgendwelche wesentlichen Nebenwirkungen beobachten können, nicht einmal immer größere Temperatursteigerungen, wie sie z. B. von Junker beschrieben worden sind. Auch Bettmann sah im allgemeinen keine Temperatursteigerungen und niemals irgendwelche Intoxikationserscheinungen. Vor allem beobachtete ich niemals irgendwelche Spuren einer Cyanvergiftung.

Auch die Tierversuche zeigen eine deutliche Beeinflussung der tuberkulösen Herde, was auch schon von Feldt<sup>6)</sup> ausführlich beschrieben worden ist, aber keine Symptome einer Cyanvergiftung.

Es ist mir daher sehr zweifelhaft, ob die von Pekanovich beobachteten Mißerfolge tatsächlich auf eine Cyanvergiftung zurückzuführen sind.

Bruck und Glück fanden die Dosis letalis pro kg Kaninchen bei 15 mg, die Dosis toxica bei 10 mg.

Bei Patienten sind bisher nur Dosen bis zu 0,05 g injiziert worden. Auch Pekanovich hat keine größeren Dosen verwandt. Nun kann man allerdings nicht ohne weiteres die Dosis toxica von Cyanverbindungen, die beim Kaninchen erwiesen ist, auf Menschen übertragen. Gerade mit den Cyanverbindungen finden sich Mensch und Tiere ganz verschieden ab. Auch sind die Akten über die Giftigkeit der einzelnen Cyanide überhaupt noch nicht endgültig geschlossen.

<sup>1)</sup> Münchener medizinische Wochenschrift 1900, 1901, 1902 und diese Wochenschrift 1903, Nr. 29.

<sup>2)</sup> Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 79 u. 80.

<sup>1)</sup> Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 19. — <sup>2)</sup> Münchener medizinische Wochenschrift 1901. — <sup>3)</sup> Münchener medizinische Wochenschrift 1913, Nr. 2, 15, 25. — <sup>4)</sup> Diese Wochenschrift 1913, Nr. 12.

Nach den Untersuchungen von Pelikan sind alle Metalleyanide ungiftig, welche unter Einwirkung verdünnter Salzsäure in der Kälte keine Blausäure entwickeln. Dazu gehört Cyangold. Auch bei den Doppelcyaniden findet eine Verschiedenheit der Wirkung statt, je nachdem sie sich mit Salzsäure zersetzen oder nicht. Im ersten Falle wirken sie, wie z. B. Cyankupferkalium, durch die frei werdende Blausäure giftig, in dem anderen Falle, wo man in den Doppelcyaniden als Radikal eine aus Cyan und dem Metall bestehende Gruppe annehmen kann, wirken sie nach Art der Salze des in ihnen enthaltenen Metalles.

Bemerkenswert ist ferner, daß sich CONK, bis zu 3 g in den Magen eines Hundes eingeführt als ungiftig erwies.

Es ist ferner bekannt, daß der Organismus sehr wohl in stande ist, geringe Mengen von Cyankalium zu entgiften. So kleine Mengen, wie hier eventuell frei werden, können zweifellos vom Körper mit Leichtigkeit in den ungiftigen Rhodanwasserstoff umgesetzt werden. Ich erinnere nur an die interessanten Arbeiten von Lang.<sup>1)</sup>

Lang stellte fest, daß die Nitrite der Fettreihe einschließlich der Blausäure vom tierischen Organismus in die entsprechenden Rhodanverbindungen übergeführt werden können. Nach Verfütterung von Azetonnitrit z. B. konnte im Harn Sulfoeyansäure als ihr Ammoniumsalz nachgewiesen werden. Ebenso führten Propio-, Bütyro- und Kapronitrit konstant zum Auftreten von Sulfoeyansäure im Urin.

Diese Vorgänge lassen sich übrigens auch außerhalb des Körpers nachahmen. Wenn man Azetonnitrit und Schwefelnatrium in Substanz mit festem Kali längere Zeit hindurch bei 40° erhält, kann man die Bildung von Thiocyanäure beobachten. Dasselbe gelingt auch bei den Homologen.

Größere Hunde verarbeiten auf diese Weise bis zu 0,2 g Blausäure in Form von Cyankali, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftreten.

Die toxischen Erscheinungen, die Pekanovich beschreibt, sprechen übrigens auch klinisch durchaus nicht für eine Cyanvergiftung. Sie scheinen mir vielmehr auf den Goldgehalt des Präparates zurückgeführt werden zu müssen. Er sah Hämoptoën und blutigen Stuhlgang.

Das würde durchaus zu den Beobachtungen von Feldt stimmen und zu den Mitteilungen von Heubner,<sup>2)</sup> der die Goldsalze für schwere Kapillargifte hält. Heubner sah mächtige Blutungen, besonders in das Abdomen, ja geradezu Verblutungen der Versuchstiere. Auch Caspari beschreibt einen Fall, wo das Tumortier unmittelbar nach der Injektion verblutete, und zwar in seinen Tumor hinein. Neuerdings hat auch Carl Lewin<sup>3)</sup> bei Mäusekarzinomen die gleiche Beobachtung gemacht. Schon nach zwei intravenösen Injektionen von Aurum Kaliumcyanatum kam es zu mehr oder weniger heftigen Blutungen in das Tumorgewebe und zu großen Blutextravasaten.

Meine eigenen Beobachtungen am tuberkulösen Meerschweinchen bestätigen diese Erfahrungen. Auch hier kommt es zu erheblichen Blutungen, bis schließlich im weiten Umfang nur noch eine nekrotische, blutig gefärbte Masse vorliegt. Aber diese Blutungen spielen sich, genau wie bei dem Mäusekarzinom, nur in den tuberkulösen Partien, vorwiegend in den Drüsen und im Peritoneum ab. Daß bei diesen erheblichen Veränderungen das Aurum das wirksame Prinzip ist, haben die Versuche von Feldt hinreichend erwiesen.

Warum gerade diese Teile getroffen werden, ist noch nicht ohne weiteres erklärlich. Es scheint aber auch bei den tuberkulösen Meerschweinchen ähnlich zu liegen wie bei den Tumormäusen, bei denen Carl Lewin eine, wie mir scheint, sehr plausible Erklärung für die selektive Wirkung des Aurum Kaliumcyanatum gegeben hat.

Trotz dieser experimentellen, einigermaßen bedrohlichen Wirkungen habe ich bei meinen Patienten niemals Blutungen aus Lunge oder Darm gesehen. Dagegen stellten sich wiederholt kleine subkutane Hautblutungen ein, und auf der Haut traten bisweilen an der Injektionsstelle, aber auch an anderen Stellen, Bläschen auf, die einen wasserhellen Inhalt hatten und rasch heilten. Schwerere Schäden habe ich bisher nicht beobachtet. Ich habe allerdings im Gegensatz zu Bruck und Glück, Bettmann und Junker das Präparat nicht mit großen Wassermengen verdünnt infundiert, sondern in Dosen von 0,01 bis 0,03 g intravenös injiziert. Ich glaube, daß diese konzentriertere Form, ganz abgesehen von dem

eventuellen „Wasserschaden“ und der einfacheren Technik, aus Gründen, über die ich mich in meiner ausführlichen Publikation äußern werde, nicht nur wirksamer, sondern auch gefahrloser ist. Aus Erwägungen, die auch schon Bruck und Glück und Bettmann gemacht haben, habe ich das Aurum Kaliumcyanatum bei einigen Patienten mit Tuberkulin vereint, für das das Mittel gewissermaßen als „Leitschiene“ dienen sollte.

Bruck und Glück und Bettmann glauben gerade dieser Kombination einen Effekt zusprechen zu können. Allerdings erlebten sie auch schwere Tuberkulinreaktionen, die vielleicht nicht unbedenklich sind.

Ich habe indessen einen besonderen Erfolg mit dieser Kombination nicht gesehen. Später habe ich das Aurum Kaliumcyanatum mit Mitteln vereinigt, die geeignet sind, die Hülle des Tuberkelbazillus zu schädigen. Nach einigen Vorversuchen zeigten sich Cholinsalze, vor allem Borcholin, am brauchbarsten.

Schon Deycke und Much<sup>1)</sup> wiesen nach, daß die bazilläre Fettsubstanz durch Cholin außerordentlich rasch und ergiebig aufgelöst wird. Von Werner und Ascher<sup>2)</sup> ist dann in dem relativ ungiftigen Borcholin ein Präparat gefunden worden, das eine deutliche Cholinwirkung im Körper ausübt. Von Mehler und Ascher<sup>3)</sup> ist auch neuerdings das Borcholin bei Tuberkulose therapeutisch verwandt worden.

Gerade diese Vereinigung scheint mir die besten Resultate zu geben, denn die Aurum-Präparate scheinen an der Hülle des Bazillus einen Widerstand zu finden, nach deren Destruktion sie erst ihre Wirksamkeit voll entfalten. Auch Heubner ist der Meinung, daß bei der Färbung der Bakterien durch reduziertes Gold allein deren Hülle in Betracht kommt.

Die Aurum-Festigkeit, die die Tuberkelbazillen nach den Mitteilungen von Feldt allmählich gewinnen, scheint mir auch auf dieser sich leicht erhöhenden Widerstandsfähigkeit der Hüllen zu beruhen.

Die Firma Merck stellt zurzeit eine Kombination in diesem Sinne auf meine Veranlassung her, die vielleicht durch eine festere organische Struktur noch wirksamer ist als die bisher von mir verwandten und von mir selbst hergestellten Mischpräparate.

<sup>1)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 34.

<sup>2)</sup> Diese Wochenschrift Nr. 15 und Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 56. Münchener medizinische Wochenschrift 1913, Nr. 7.

<sup>3)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1913, Nr. 12.