

Die Wirkung der kantharidinsäuren Salze.

Eine pharmakologische Mitteilung.

Von O. Liebreich.

Am Schlusse der Einleitung meiner Schrift über das Chloralhydrat ¹⁾ hatte ich den Wunsch ausgesprochen, es möge jede Arzneimitteluntersuchung mit chemischen Operationen beginnen, eine physiologische Prüfung folgen und dann am Krankenbette beobachtet werden, ob die theoretischen Voraussetzungen sich bestätigen würden. Es sollte damit ausgedrückt werden, dass die molekulare chemische Betrachtung mehr in den Vordergrund gebracht werde, damit das durch die chemischen Methoden in so ungeahnter Menge hervorgebrachte Material benutzt werden könne. Als Beispiel für die außerordentliche Produktionsfähigkeit der Chemie diene die Rechnung von Broughton, dass es durch eine Reaktion allein, durch die Substitution von Alkoholradikalen in Ammoniak, indem man nur 52 einatomige und 32 zweiatomige Radikale annimmt, möglich werde 35 Tausend Millionen Körper zu erhalten! Jede chemische Substanz ist ein Individuum für sich und mit der Anwendung jeder derselben würden wir eine neue Wirkungsweise bei hinreichend feiner Beobachtung erkennen können. Denn wir treffen nicht zwei Körper an, welche eine vollkommen identische Wirkung besitzen; die Zahl der bis jetzt aufgefundenen Stoffe ist außerordentlich groß und kann mit Leichtigkeit, besonders bei den heute vervollkommeneten Methoden der Chemie, ins Unendliche vermehrt werden. Von solchen theoretischen Erwägungen, welchen die Berücksichtigung der chemischen Konstitution eines Körpers zu Grunde lag, ausgehend, war es mir möglich geworden, die Wirkung des Chloralhydrats im Voraus festzustellen. Wie notwendig solche theoretischen Gesichtspunkte sind, ergibt sich daraus, dass die Existenz dieser Substanz bereits im Jahre 1832 von Justus von Liebig festgestellt worden war, während der therapeutische Nutzen derselben erst 37 Jahre später zur Geltung kommen konnte. Es ist mir eine große Befriedigung gewesen, dass nach der Auffindung des Chloralhydrats als Schlafmittel aus ähnlichen Voraussetzungen eine große Zahl nützlicher Substanzen für die Therapie gewonnen sind, unter denen die erste, die Salicylsäure, eine besonders große Bedeutung erlangt hat.

Diese chemische Methode den pharmakologischen Untersuchungen allein zu Grunde zu legen, würde mit Recht als eine Einseitigkeit aufgefasst werden müssen. Dass auch in Verfolg anderer Prinzipien der Therapie zu Hilfe gekommen werden kann, dürfte man in den Untersuchungen über das Lanolin bestätigt finden. Die Thatsache, dass bei manchen Tieren die Hornsubstanz eigentümliche Cholesterinfette enthält, führte zu der Betrachtung über das Verhalten der Hornsubstanz beim Menschen. Die an diese Substanzen sich knüpfenden Theorien haben durch weiter fortgesetzte Untersuchungen ihre Begründung gefunden, und die Cholesterinäther, aus denen das Lanolin besteht, haben nicht bloß in hygienischer Anwendung ihre Nützlichkeit gezeigt, sondern es wurde möglich, durch wissenschaftliche Untersuchungen das bis zur Verachtung gering geschätzte Gebiet der äußerlichen Anwendung von Salben auf eine wissenschaftliche Basis zu erheben.

Wenn nun betont worden ist, dass infolge dieser neuen Richtung der Arzneimittellehre die Fortsetzung der Untersuchung älterer Mittel außer Acht gelassen wird, so ist zunächst dieser Vorwurf nicht ganz gerechtfertigt, da in der That die nach neuen Methoden gewonnenen Körper sich auf die bekannten

1) Das Chloralhydrat, Berlin, Verl. O. Müller, III. Aufl.

Wirkungen älterer stützen, und dieselben mit in den Kreis der Untersuchung hineingezogen werden. Freilich sind manche ältere Mittel in der Therapie für die heutige Zeit vollkommen verloren gegangen, obgleich dieselben von Wert sein dürften. Es liegt dies nicht an dem mangelnden historischen Interesse für die Entwicklung der Pharmakologie. Die Ursache dürfte darin zu suchen sein, dass die geschichtlichen Daten ohne naturwissenschaftliche Kritik betrachtet worden sind. Die Berichte von Heilungen, umhüllt von jetzt überwundenen Vorstellungen, werden, sobald sie dieser entkleidet sind, für dauernde Zeiten von Wert bleiben, sofern wir es mit glaubwürdigen Autoren zu thun haben. Der Verlauf dieser Untersuchungen dürfte diese Ansicht bestätigen.

Dass es noch andere Methoden gibt, habe ich bereits früher erwähnt¹⁾. Die Untersuchung der Desinfektionsmittel durch Robert Koch gab die Veranlassung zu eingehenden Experimenten an Tieren und zu Heilversuchen. So erfolgreich diese Untersuchung für die Desinfektion von Wunden sich gezeigt hat, so ist dieselbe für die innere Behandlung von keinem Erfolge gewesen. Die praktischen Versuche haben gezeigt, dass die außerhalb des Organismus an Bakterien mit Hilfe von desinfizierenden Mitteln angestellten Untersuchungen keinen Schluss auf die Wirkungsfähigkeit innerhalb des Organismus zulassen.

Es liegt für diese Thatsache nicht nur eine Reihe schon bekannter Gründe vor, wie die Abschwächung der Giftigkeit der Substanzen durch Koagulation des Eiweißes vor Eintritt der Möglichkeit ihrer Wirkung, sondern die Versuche, welche anknüpfend an das Chloralhydrat zu den von mir beobachteten toten Räumen bei chemischen Reaktionen führten, haben es zur Gewissheit gemacht, dass die Substanzen, welche im Organismus wirken, innerhalb der kleinen Räume der Zellen eine Beschränkung ihrer Reaktionsfähigkeit erfahren müssen. Aber andererseits hat die große Entdeckung Koch's, die Auffindung des Tuberkelbacillus, für die Therapie neue Hoffnungen erweckt, dass nämlich die von Pasteur für die Gärung nachgewiesene Erscheinung verwertet werden könne, nach welchem die von den kleinen Organismen gebildeten Stoffe für sie selber als Vernichtungsmittel dienen. Es ist zu hoffen, dass bei der Fortsetzung dieser Versuche neue und überraschende Resultate gewonnen werden. Allerdings muss eine große Schwierigkeit noch überwunden werden, da die Exkretionsprodukte der Bakterien hochgradige Giftigkeit zeigen, und daher wird man für die Untersuchung eines Specificums die pharmakodynamische Methoden nicht aufgeben dürfen. Viel günstiger stehen die Bestrebungen, durch abgeschwächte Kulturen therapeutisch zu wirken. Auch mit diesen Methoden ist das Angriffsgebiet von Heilmitteluntersuchungen nicht erschöpft.

Die von Pelikan im Jahr 1886 der Petersburger Akademie gemachte Mitteilung, dass das Saponin, einem Tiere unter die Haut gespritzt, lokale Anästhesie mache, wurde bisher wenig beachtet. Diese Thatsache steht nicht vereinzelt da, es zeigte sich mir bei dem Aufsuchen neuer Körper, welche in ähnlicher Richtung wirken, dass die verschiedensten Substanzen, ohne dass irgend ein Zusammenhang mit der chemischen Konstitution sich nachweisen ließ, die Eigenschaft besitzen, lokale Empfindungslosigkeit bei gleichzeitiger Schmerzhaftigkeit in der Nähe der injizierten Stelle hervorzurufen, und dass hier nur ein rein physikalischer Vorgang als Wirkung angerufen werden könne. Eine außerordentlich große Anzahl von Körpern wurde diesem Versuche unterzogen, und zwar solche, von welchen es bekannt ist, dass sie nur bei lokaler Anwendung an entfernten Teilen des Organismus, sobald eine Entzündung innerer Organe vorliegt, eine Wirkung hervorrufen, und ferner die-

1) Die historische Entwicklung der Heilmittellehre. Rede zur Feier des Stiftungsfestes der militärärztlichen Bildungsanstalten. Berlin 1887.

jenigen, welche eine lokale und entfernte Wirkung durch Resorption gleichzeitig hervorbringen.

Die Gruppe dieser Körper habe ich ihrer eigentümlichen Wirkung entsprechend mit dem Namen der *Anaesthetica dolorosa* bezeichnet ¹⁾.

Da ich bei diesen Untersuchungen die Wirkung einer ganzen Reihe hierher gehöriger Körper genauer verfolgt hatte, so mussten mir die Beobachtungen bei der Wirkung der Koch'schen Injektionen, deren erste ich an einer Form von Lupus Gelegenheit hatte zu machen, die Vorstellung erwecken, dass hier die Wirkung eines Stoffs vorliegen müsse, den wir als zur Gruppe der *Acrida* gehörig bezeichnen. Meine erste Aufmerksamkeit lenkte ich auf das Kantharidin.

Es sei mir daher gestattet, um zu dem Verständnis der Wirkung des Kantharidins zu gelangen, die historischen Erfahrungen, welche sich an die spanischen Fliegen knüpfen, aus denen diese Substanz gewonnen wird, den Lesern vorzuführen.

Die spanischen Fliegen, *Lytta vesicatoria*, welche in Süd- und Mitteleuropa ein gewöhnliches Insekt sind, gehören zur Klasse der Pflasterkäfer, welcher nicht weniger als 800 Arten angehören. In diesen Insekten befinden sich scharfe Substanzen, welche flüchtiger und nicht-flüchtiger Natur sind. Der eigentümliche Geruch dieser Käfer hat etwas Betäubendes. Diese flüchtigen Substanzen sind aber bisher nicht in genügender Weise isoliert worden, dagegen gelang es Robiquet im Jahre 1812, das krystallisierte Kantharidin darzustellen, welches in kleinen, farblosen, geruchlosen Krystallen auftritt und eine für Pflanzenfarben neutrale Reaktion zeigt. Bekannt ist seine fast vollkommene Unlöslichkeit in Wasser, seine geringe Löslichkeit in Alkohol und seine leichte Löslichkeit in Chloroform und Aether. Für die bisherige therapeutische Anwendung war seine Löslichkeit in Oel von Bedeutung. Diese schön krystallisierte Substanz fängt bei 121° an zu sublimieren, schmilzt bei 205°. Die leichte chemische Bereitung mag hier übergangen werden, da dieselbe genügend oft beschrieben worden ist. Für die Therapie sind bisher in Anwendung gezogen die Tinktur, das Pflaster, zuweilen aus reinem Kantharidin hergestellt, ferner Salben etc. Eine systematische subkutane Anwendung des Kantharidins zu therapeutischen Zwecken ist meines Wissens in der Therapie nicht zur Anwendung gelangt, es sei denn zur subkutanen Injektion als lokal wirkendes Mittel bei Neuralgien, und zwar in Dosen von 0,004 bis 0,01²⁾. Was die innere Anwendung betrifft, so ist dasselbe empfohlen worden zu 1 mg 3—4 Mal täglich (*Dictionaire encyclopédique des Sciences médicales*, Paris 1871, Art. *Cantharides*). Dass die spanischen Fliegen in der That wirksame Substanzen enthalten, musste natürlich leicht beobachtet werden, da beim längeren Verweilen der Käfer in der Hand oder sonst wo an der Haut sich eine blasenziehende Wirkung offenbart. Und da selbst im Altertum diejenigen Substanzen, welche sich schon äußerlich durch eine scharfe Wirkung kennzeichnen, in empirischer Weise zu Heilversuchen benutzt wurden, so ist es nicht wunderbar, dass wir über den Gebrauch und die Wirkung der Kanthariden eine bis ins Altertum reichende Kenntnis besitzen.

Hippokrates hat eine Reihe von Indikationen angegeben, welche für spätere Zeiten maßgebend gewesen sind. Abgesehen von den öligen Einreibungen (VI, 421 ed. Littré) benutzte er Kanthariden bei der Behandlung

1) Verhandlungen des V. Kongresses für innere Medizin: Ueber lokale Anästhesie; Note sur l'anesthésie locale, *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*.

2) Siehe Eulenburg's Realencyklopädie, Bd. X.

von Wunden, zusammen mit verschiedenen anderen Mitteln, von denen Schwefel und Arsenik hervorzuheben sind. Aber auch die innerliche Anwendung war ihm nicht unbekannt und ebenso die Beobachtung, dass zuweilen Strangurie dabei einträte (VII, 325), welche er in ganz zweckmäßiger Weise mit warmen Bädern und reizmildernden Getränken zu behandeln verstand. Natürlich sind die Vorschriften seiner Präparate, dass er den Kopf, Flügel und Füße entfernen ließ, nur insofern von Belang, als die Masse eine wirksamere wurde, da in den entfernten Teilen die Ablagerung der wirksamen Substanz entweder fehlt oder sehr gering ist.

Dass auch schon im Altertum Vergiftungen mit Kanthariden beobachtet sind, zeigt der so oft zitierte, von Plinius erwähnte Fall des „Equus Romanus“, welcher, die Kanthariden bei einer Hautkrankheit benutzend, am Uebermaß zu Grunde ging.

Welches Insekt gebraucht wurde, lässt sich wohl aus der Beschreibung des Dioscorides ersehen (Liber II, Caput 65), der eine in China heimische Art der spanischen Fliegen beschreibt, die keine grünen, sondern gelb und schwarz gestreifte Flügeldecken besitzt. Wenigstens spricht Geoffroy 1763 die Vermutung aus, dass es dieselben Fliegen sind, welche in den heißen Ländern und China einheimisch sind; das hiesige pharmakologische Institut besitzt durch Ueberweisung der Riedel'schen Sammlung seitens des Kultusministers Herrn von Gossler ganz besonders schöne Exemplare dieser Insekten, welche zu einer weiteren Untersuchung dienen sollen.

Es lässt sich denken, dass bei einer solchen Grundlage, wie sie durch Hippokrates gegeben ist, sich nach ähnlichen Richtungen hin die folgenden Jahrhunderte in der Anwendung der Kanthariden bewegt haben, mit dem Unterschiede, dass mit zunehmender klinischer Erfahrung man bestimmte Indikationen stellte. Man wird hier wesentlich zwei Richtungen unterscheiden müssen, einmal den Versuch die Kanthariden innerlich zu verwenden, und zweitens die reizenden und blasenziehenden Eigenschaften zu benutzen. Der innerlichen Anwendung setzten sich die giftigen Eigenschaften und Nebenwirkungen derselben entgegen, welche zu einer Einschränkung führen mussten. Nicht bloß die Strangurie war es, sondern die heftige Einwirkung, welche die spanischen Fliegen und ihre Präparate auf Magen und Darm ausüben, vor Allem aber gefürchtet ist die Wirkung auf den Urogenital-Apparat. Die Gefahren der Kanthariden für die Menschen sind der Wissenschaft zahlreich zur Kenntnis gekommen, da durch die Vorurteile des Publikums und durch eine unglückliche pharmazeutische Spekulation die Kanthariden in Form der als Diabolini bezeichneten Bonbons und der Pastilles galantes benutzt wurden, welche vielfach Unheil anstifteten. Die Nutzlosigkeit dieser Präparate ist am besten durch die Worte Dien's gekennzeichnet: „Le libertin épuisé et le vieillard impuissant, loin d'avoir trouvé dans ce remède les ressources qu'ils y cherchaient, y ont souvent trouvé la mort“. Dass aber der längere Gebrauch kleiner Dosen keine besonderen Störungen hervorzurufen im stande ist, zeigt der Taylor'sche Fall, in dem sechs junge Leute ein halbes Jahr lang gepulverte Kanthariden aus Versehen als Pfeffer benutzt hatten. Die folgenden Erscheinungen bestanden nur im Drang zum Harnlassen, welches aber nach der Mahlzeit nur einige Stunden anhielt.

Die schärferen Vorschriften, die Verabreichung der Kanthariden betreffend, datieren schon aus dem 18. Jahrhundert, in welchen den Apothekern geboten war, Kanthariden nur an Diejenigen im Publikum zu verabreichen, welche ihnen genügende Bürgschaft dafür gaben, dass kein Missbrauch geschehe. Dass aber von den Aerzten der innere Gebrauch verdammt wurde, zeigt am besten der

Beschluss des College of Physicians in London 1659, welcher dahin wirkte, dass John Greenfield für seine Behandlungsweise mit Gefängnis bestraft wurde und heute ist sein Werk „A treatise of the safe internal use of Cantharides in the practice of Physic“ ein interessantes Werk, welches die Behandlungsweise bei Steinerkrankungen und Nierenleiden in so vorsichtiger Weise uns vorführt, dass die Strenge des Urteils sich mit unseren modernen Begriffen von ärztlicher Vorsicht nicht in Einklang bringen lässt.

Was die äußere Anwendung betrifft, so ist besonders durch die Lehre vom „Gegenreiz“ das Mittel zur systematischen Anwendung gelangt. Wenn auch die Möglichkeit durch Herbeiführung einer künstlichen äußeren Entzündung eine Ableitung auf die krankhafte innere Entzündung auszuüben nicht abgeleugnet werden soll, so wird man bei der Kritik der günstigen Krankengeschichten inbetreff der Kanthariden immer inbetracht ziehen müssen, dass auch bei der äußerlichen Anwendung das wirksame Prinzip der Kanthariden, das Kantharidin, resorbiert wird und thatsächlich also eine innerliche Wirkung in Rechnung zu ziehen ist.

Für die Ausführung der meinen Ideen zu Grunde liegenden Beobachtungen führe ich aus der zahllosen Litteratur diejenigen Fälle an, welche für die besondere Wirkungsart und vor allem auch für die Dosierung des wirksamen Bestandtheiles, des Kantharidins einen Schluss zulassen. Von besonderer Wichtigkeit sind die Aussagen Alphée Cazenave's bei der Behandlung der Lepra und Psoriasis, indem er die absolute Gefährlichkeit der Kantharidentinktur bestritt, sich auf Biett stützend. Er wandte die Tinktur in Dosen von 3—4 Tropfen täglich an und steigerte bis zu 25 und 30 Tropfen, indem er angibt, man könne ohne Gefahr diese Tinktur noch in viel größeren Dosen anwenden. Es wird ein Fall von Biett berichtet, in welchem ein Mann von 28 Jahren, der im Hospital St. Louis am 27. Juli 1821 eintrat, an einer alten Psoriasis systematisch mit Kantharidentinktur behandelt wurde. Er stieg innerhalb zweier Monate zu der enormen Dosis von 60 Tropfen und am 28. Oktober konnte der Mann das Hospital geheilt verlassen. Auch beim Ekzema chronicum konnte ein Mann, der 18 Jahre an dieser Affektion gelitten, in einem Monat geheilt werden. Auch andere Autoren berichten in ähnlicher Weise. So ist von Rayer bei der Psoriasis und anderen chronischen Hautaffektionen dieses Mittel gerühmt worden, obgleich er angibt, dass er in anderen Fällen keine Wirkung gesehen habe; aber auch er stieg in der Dose bis auf 60 Tropfen. Die heutige Therapie hat diese Tinktur im Ganzen verlassen und in den Werken von Hebra und Kaposi findet sie sich nicht mehr unter den Mitteln erwähnt, an welche man eine besondere Erwartung zu knüpfen hat. Der Grund ist neben dem Hervortreten der lokalen Therapie augenscheinlich der, dass solche Tinkturen differenter Substanzen von größter Unzweckmäßigkeit sind, da eine genaue Dosierung des Kantharidins nicht möglich ist, denn die zur Anwendung gezogenen Kanthariden enthalten von 0,3—0,6proz. Kantharidin, es kann also in einzelnen Fällen gerade das Doppelte gegeben werden. Und man kann wohl sagen, dass ein Teil der Schuld des Aufgebens in der Unsicherheit des Präparates zu suchen ist. Denn es muss als fester Grundsatz gelten, dass eine genaue Dosierung das erste Erfordernis bei der Anwendung giftiger Substanzen ist.

Die Frage der Giftwirkung des Kantharidin ist natürlicherweise ein häufiger Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung gewesen. Arbeiten, welche das meiste Interesse nach dieser Richtung hin hervorrufen, sind diejenigen von Cornil¹⁾,

1) Etudes sur la pathologie du Rein. Cornil und Brault. Paris 1884.

Ida Eliaschoff¹⁾ und von Aufrecht²⁾). Die Befunde beziehen sich auf akute Vergiftungen, bei denen es sich wesentlich um die Veränderungen handelt, welche das Mittel in den Nieren hervorruft. Es tritt ein zelliges Exsudat ein.

Bei dem Versuch, eine chronische Vergiftung hervorzurufen, wurden von Cornil solche Dosen benutzt, welche bei der jedesmaligen Injektion eine Albuminurie erzeugten. Es traten rote Blutkörperchen, Eiweiß und hyaline Zylinder im Harn auf und bei der Injektion ergaben sich dieselben Erscheinungen, welche bei der akuten und subakuten Nephritis auftreten. Auch Aufrecht hat bei einem Kaninchen durch 25 malige Injektion (beinahe jeden 2. Tag), indem er 2,5 mg, eine fast zur Tötung hinreichende Dose, anwandte, Schrumpfniere erzeugt. Es ist von Interesse, dass in diesen Fällen nicht mehr die Präparate der Kanthariden, sondern das Kantharidin selber in Anwendung gezogen wurde. Diese Thatsachen sind natürlich für die therapeutische Benutzung nur insofern heranzuziehen, als sie uns die Warnung geben, mit der äußersten Vorsicht das Mittel zur Anwendung zu bringen. Man kann sich aber überzeugen, dass die Todesursache bei einer gerade ausreichenden Dose bei Kaninchen augenscheinlich in einem exsudativen Vorgang zu suchen ist, welcher die Respiration beeinträchtigt.

Die tödtliche Wirkung der Kanthariden ist bisher wesentlich auf die Nephritis bezogen worden, ogleich man den Einfluss auf die Respiration nicht übersehen hat. Es hat sich jedoch bei den Versuchen gezeigt, dass, wenn man, um den Tod herbeizuführen, nur solche Dosen, welche eben ausreichen, um eine akute Vergiftung zu erzeugen, verabreicht, der Nierenbefund keinen Anhalt für die Todesursache darbietet. Wir sehen nach Verlauf von einigen Stunden Kaninchen an Dyspnoe zu Grunde gehen.

Die Sektion ergibt keine Hyperämie der Nieren, keine oder nur geringe Hyperämie der Lungen, allerdings haben sie ein leicht rosarotes Ansehen. Was bei den Lungen auffällt, ist ihre etwas vermehrte Konsistenz. Bei der mikroskopischen Untersuchung, welche von Herrn Dr. Hansemann ausgeführt wurde, ergab sich, dass es sich nicht, wie ich mich auch überzeugt habe, um ein akutes Lungenödem handele, sondern um den Austritt eines nur sehr geringen, im Wesentlichen zellenfreien, nicht zur spontanen Gerinnung neigenden Exsudates³⁾.

Der Vorgang dieser Wirkung des Austritts einer serösen Flüssigkeit aus den Kapillaren findet ohne eine Veränderung des Blutdrucks und ohne wesentliche Veränderung der Herzthätigkeit statt, wie Versuche am Kymographion gezeigt haben. Ebenso wenig aber treten Hyperämien und Extravasate auf. Augenscheinlich findet, ähnlich wie bei der Haut, ein Austritt seröser Flüssigkeit statt, ohne dass wie hier ein hyperämischer Vorgang zu bemerken ist. Wenn wir für diese Vorgänge auch keinen direkt experimentellen Nachweis haben, so ist man vom pharmakodynamischen Standpunkt aus gezwungen, für die Wirkung der Kanthariden eine eigenartige Einwirkung auf die Kapillaren anzunehmen, und zwar einen der chemischen Beschaffenheit des Körpers eigentümlichen Reizvorgang. Wir sehen, dass durch Tartarus stibiatus es zur Bildung eiteriger Pusteln kommt, dass bei dem Krotonöle trotz größerer Hyperämie die Blasenbildung, wenn sie auftritt, einen eigentümlichen Charakter zeigt, und wir sehen bei fast jeder auf die Haut wirkenden Substanz eine derselben eigentümliche Reizerscheinung auftreten. Bei den Kanthariden führt

1) Virchow's Archiv, 94, S. 323.

2) Centralblatt für die ges. Medizin, 1882.

3) Bei Anwendung künstlicher Respiration, welche das Leben des Tieres verlängert, entwickelt sich ein starkes Lungenödem.

die Beobachtung zu der Annahme, dass eine direkte für uns in ihrem Wesen bisher nicht zu erklärende Wirkung auf die Kapillaren derartig geäußert wird, dass dieselben zu einer Exsudation von Serum Veranlassung geben, und nur bei hochgradigen Intoxikationserscheinungen treten jene zellulären Exsudationen ein, welche die Mikroskopiker gezeigt haben. Die reizende Einwirkung der Kanthariden auf die Gefäßwand kann, wenn dieselbe schon in einem nicht mehr normalen Zustande sich befindet, eine größere sein. Und von dieser durch nichts bewiesenen Hypothese aus konnte man den Versuch unternehmen, ob eine Dose von Kantharidin sich für den Organismus finden lasse, bei welcher die Kapillaren von geringerem Widerstande diejenige Exsudation zeigen, welche bei größeren Dosen den normalen zukommt. Wenn also an irgend einer Stelle des Organismus durch einen lokalisierten Reiz bacillärer oder anderer Natur ein pathologischer Vorgang erzeugt worden ist, so musste, falls die Hypothese eine richtige war, an Ort und Stelle durch die Exsudation irgend eine Einwirkung erscheinen. Dass minime Mengen von Material einen solchen Vorgang hervorrufen können, liegt nicht außer dem Bereich der Möglichkeit, denn ohne auf die neuesten Untersuchungen Koch's über die Wirkung des Tuberkulins einzugehen, zeigt es sich, wie oft die geringsten Quantitäten einer Substanz pathologische Veränderungen in einem Gewebe hervorrufen können. Um für diese Hypothese die Möglichkeit eines Beweises zu finden, schien mir die Anwendung des Kantharidins bei Menschen berechtigt, da die aus der historischen Einleitung sich ergebenden Beobachtungen bis zu einer relativ beträchtlichen Menge und für längere Zeit die Anwendung des Kantharidins erlauben und gefahrlos zeigen. Das reine Kantharidin ist, wie schon gesagt, bisher in der internen Therapie nicht zielbewusst benutzt worden (S. Dujardin-Beaumetz, Dictionaire de Thérapeutique).

Die innerliche Anwendung des Kantharidins schien mir für diese Versuche vollkommen ungeeignet, da ähnlich wie bei Anwendung der Kanthariden von seiten des Magens und Darms Reizerscheinungen auftreten mussten, so dass das Bild der reinen Kantharidin-Wirkung hierdurch getrübt wird. Der subkutanen Anwendung des Kantharidin setzte sich für den Menschen die Schwierigkeit entgegen, dass es in Wasser unlöslich ist. Die Auflösung desselben in Essigäther, wie sie von Cornil probiert wurde, kann naturgemäß aus dem Grunde nicht zur Anwendung kommen, weil der in Wasser schwer lösliche Essigäther Reizerscheinungen unter der Haut hervorruft, die auch hier jede Beurteilung der Wirkung für therapeutische Dosen erschwert haben würde, ebenso die von Aufrecht in Anwendung gezogene Lösung in Oel. Wenig ermutigend waren die Angaben Cornil's, dass er bei Anwendung einer Lösung von Kantharidin in Kali derartige Eiterungen bekam, dass er seine Beobachtungen über Nephritis durch diese Nebenwirkung beeinträchtigt fürchtete. Es hat sich aber gezeigt, dass die eitererregende Wirkung im Unterhautfettgewebe nicht durch das Kantharidin bewirkt wird, wie es leicht wahrscheinlich erscheinen konnte, sondern durch den Ueberschuss von Kali. Es wurde daher unter äußerster Vorsicht die geringste Menge von Kali oder Natron benutzt, welche nötig war, um das Kantharidin in Arzneilösung zur Anwendung zu bringen. Hier zeigte es sich, dass die subkutane Injektion in hinreichender Verdünnung bei Tieren eine störende Wirkung nicht hervorruft; es war also eine Lösung gewonnen, in welcher die uns seit Wood (1853) geläufige Methode der subkutanen Injektion zur Anwendung gebracht werden konnte. So lange bei der Anwendung dieser Lösungen kein Eiweiß oder Blut im Harn auftrat, konnte die Dose gesteigert werden. Bei dem vorsichtigen Vergrößern derselben und dem ersten Auftreten der Erscheinung einer Nierenreizung brauchte

insofern keine Gefahr für den Organismus gefürchtet zu werden, als die von mir zitierten früheren Fälle und zahlreiche andere beweisen, dass eine dauernde Schädigung für die Gesundheit bei der Kantharidenbehandlung nicht eintritt. Ja, ich erinnere mich sogar eines sicheren Falles aus früheren Jahren, bei welchem durch Blasenpflaster und die nachfolgende Resorption es zu einer starken Fibrinabsonderung kam, welche nach der Form des abgeschiedenen Fibrins sich in der Harnblasenwand gebildet haben musste, und dass bei diesem Patienten eine vollkommene Genesung in kurzer Zeit herbeigeführt wurde.

Ich begann mit einer Dose von $\frac{1}{50}$ mg bei einem alten Mann, der eine Speiseröhrengeschwulst hatte. Die Injektion war fast schmerzlos, die Stichstelle am nächsten Tage nicht gerötet und auf Druck nicht mehr empfindlich, als es bei Morphiuminjektionen u. s. w. vorkommt. Freiwillig gab der Mann an, dass er leichter hätte aushusten können. Die Dose wurde nun gesteigert. Bei einem Tuberkulösen wurde auch hier dieselbe Erscheinung beobachtet. Ich glaube hier übergehen zu können, in welch vorsichtiger Weise die Steigerung stattfand, und bemerke, dass bei 6 demg, die an ein und demselben Tage drei Patienten gegeben wurde, zwei tuberkulösen Männern, einer tuberkulösen Frau mit Blasenentzündung, bei allen gleichmäßige Beschwerden aufgetreten waren. Die Männer klagten über ein brennendes Gefühl beim Urinieren am nächsten Tage, das nach der Verabreichung von 5 Tropfen Opiumtinktur schwand. Bei der Frau zeigte sich neben der Beschwerde beim Harmlassen ein rötlicher Schimmer des Urins und konnten mit der Guajakprobe minimale Spuren von Blut nachgewiesen werden, ebenso durch das Mikroskop Blutkörperchen, ohne Auftreten von Harnzylindern. Diese Dose von 0,6 mg würde ich als die äußerste Maximaldosis betrachten, welche bei kräftigen Männern erlaubt ist. In dem einen Falle hatte der Patient außer seiner Lungentuberkulose eine solche des Larynx. Nach der gemeinsamen Beobachtung mit Herrn Dr. Bode ergab sich, dass schon am nächsten Tage es mir möglich war, eine leichte Differenz in der Sprache herauszuhören, auf welche ich allein keinen Schluss aufgebaut hätte, wenn nicht nach einigen Tagen der Befund am Kehlkopf eine, wenn auch nur sehr leichte, Besserung gezeigt hätte, die aus den geschickten Zeichnungen des Herrn Dr. Bode jedoch klar hervorging.

Bis dahin waren meine Versuche in dem Augusta-Hospital mit freundlicher Unterstützung des Herrn Prof. Ewald und Herrn Dr. Gumlich und in dem städtischen Krankenhause am Friedrichshain nach vorhergehendem Einverständnis mit Herrn Geh. Prof. Dr. Hahn und der sehr thätigen Beihilfe des Herrn Dr. Bode angestellt.

Für die Frage der Wirksamkeit des Mittels musste vor allen die Erkrankungen sichtbarer Schleimhäute, besonders des Kehlkopfes, das beste Objekt zur Beobachtung geben. Ich wandte mich an Herrn Dr. Heymann, der mir reichlich Fälle zur Disposition stellte, und dessen Urteil, basiert auf seiner wissenschaftlichen Kenntnis, mir für das fernere Vorgehen eine große Stütze war, und an Herrn Prof. B. Fränkel, den Direktor der Universitätspoliklinik, dessen Urteil mir für meine erweiterte Anwendung von besonderem Werte sein musste, da derselbe, abgesehen von großen Erfahrungen auf dem Gebiete der Larynxerkrankung und wie bekannt, gerade durch seine therapeutischen und seine wissenschaftlichen Untersuchungen auf dem Gebiete der Tuberkulose eine Gewähr dafür bot, dass meinen Beobachtungen eine richtige Deutung gegeben werden konnte. Dann hatte Herr Stabsarzt Dr. Landgraf, dessen Erfahrung auf dem Gebiete der Kehlkopferkrankungen durch seine wissenschaftliche Thätigkeit uns bekannt ist, Fälle der Privatpraxis der Behandlung unterzogen und mir freundlichst Bericht zugehen lassen. Bei beiden Herren

kamen eine Reihe von Fällen zur Beobachtung, welche den heilenden Einfluss der Mittel außer Zweifel stellten und zwar in kürzester Zeit. Die Resultate dieser Beobachtung werden gesondert veröffentlicht werden. Die weitere klinische Beobachtung wird dem Mittel die Grenzen anweisen, bis zu welchen die Wirksamkeit und seine Verwertung in der Praxis sich erstreckt. Freilich hätte ich gewünscht, eine längere Zeit zur Disposition zu haben; äußere Umstände haben mich gezwungen mit der Publikation meiner durchaus noch nicht abgeschlossenen Untersuchung öffentlich hervorzutreten.

Was die Methode der Anwendung betrifft, so habe ich dieselbe folgendermaßen in Vorschlag gebracht. Je nach der Größe des Individuums wird von der Lösung, deren Zusammensetzung ich am Schlusse angeben werde, 1 ccm gleich 2 ccm am Rücken mit der Pravaz'schen Spritze eingespritzt, nachdem selbstverständlich die gebräuchlichen Kautelen für die Desinfektion der Stichstelle und der Spritze angewandt worden sind. Die Patienten können ihrer gewöhnlichen Beschäftigung nachgehen. Bei einer Form von Tuberkulose des Larynx gestattete ich sogar das Rauchen und der heilende Einfluss wurde nicht aufgehoben. Eine Rötung der kranken Stelle wurde ebensowenig wie Fiebererscheinungen nach der Injektion beobachtet. Besonders scharf zu beobachten ist das Verhalten des Urins und des Stuhlgangs. Bei eintretendem Gefühl in der Harnröhre muss sofort ein Aussetzen der Injektion stattfinden. Wenige Tropfen Tinct. opii genügen, um das Brennen ganz schnell zum Verschwinden zu bringen. Bei solchen Individuen würde ich auch die nächste Injektion mit der halben früher angewandten Dose vornehmen. Die Praxis muss zeigen, ob nicht Dosen von 1 oder $\frac{1}{2}$ ccm in den meisten Fällen genügen, und unter Umständen nur vielleicht eine höhere Dose anzuwenden ist. Auch möchte ich darauf hinweisen, diese Injektionen nicht täglich, sondern einen Tag um den andern vorzunehmen. Ueber Erfahrungen bei Tuberkulose anderer Organe muss die weitere klinische Untersuchung entscheiden.

Es hat sich gezeigt, dass nicht bei Kehlkopftuberkulose allein, sondern bei chronischen katarrhalischen Anschwellungen der Stimmbänder ebenfalls eine Heilung sich vollzog, und die bisher mit Kantharidenpräparaten erreichten Erfolge ermutigen die subkutane Methode des kantharidinsäuren Alkali, bei anderen Erkrankungen in Anwendung zu ziehen. — Aber die außerordentlich schnelle Wirkung, welche das Mittel auf tuberkulöse Geschwüre der Kehlkopfschleimhaut ausübt, erweckt die Vorstellung, dass die an der Geschwürfläche entstehende Exsudation dazu führte, dass den Gewebeelementen, d. h. den fixen Gewebezellen derartig Nahrung zugeführt wird, dass sie durch normale Proliferation die Heilung bewirken trotz der Anwesenheit der Bakterien, oder indem die Schädlichkeit der Bakterien aufgehoben wird.

Aber diese Exsudation des Blutserums dürfte man nach den hentigen Erfahrungen nicht nur als für den Heilungsprozess notwendigen Flüssigkeitserguss auffassen, sondern es kommt hier inbetracht, dass die Erfahrungen für das Blutserum beim Kaninchen und Hund nach der so feinen Beobachtung Buchner's und beim Menschen nach Stern das Resultat ergeben haben, dass dasselbe die Kraft besitzt, Bakterien zu töten.

Und zwar ist diese Thatsache für diejenigen Bakterien, welche nicht als Blutbakterien aufzufassen sind, nachgewiesen, also z. B. für Typhusbacillus, Cholera etc. Leider liegen aus technischen Gründen keine Erfahrungen für den Tuberkelbacillus vor, doch wissen wir, dass derselbe sicher kein Blutbacillus ist, obgleich dieselben sich vereinzelt im Blute vorgefunden haben. Wenn also das Serum eine Heilwirkung durch Vernichtung der Bakterien be-

wirkt, so würde man durch die Wirkung des Kantharidins das herbeiführen, was man durch Transfusion mit Blutserum sich zu erreichen bemüht, was aber naturgemäß keinen so schlagenden Effekt geben kann, weil der Motor fehlt, um auch einen vermehrten Transsudationsstrom an den Locus affectus zu bringen.

Nachdem dieser Weg vorgezeichnet worden ist, lässt sich voraussehen, dass sich auch andere Substanzen finden lassen werden, welche eine dem Kantharidin gleiche oder ähnliche Wirkung herbeiführen werden.

Auch anderseits bietet das Kantharidin für eine weitere experimentelle Untersuchung jetzt einen Anreiz dar, denn das Kantharoxim, die Kantharsäure, das Kantharen, welche aus dem Kantharidin bis jetzt hergestellt sind, haben noch keine pharmakodynamische Prüfung gefunden. Auch dürften neue Verbindungen in das Bereich der Untersuchung zu ziehen sein.

Wenn auch die chemische Konstitution des Kantharidins bis jetzt nicht aufgeklärt worden ist, so ist durch Homolka¹⁾ festgestellt worden, dass von seinen fünf Sauerstoffatomen drei der Gruppe — CO — COOH angehören. Uebrigens ist durch Herrn Dr. Spiegel im hiesigen Institut ein neuer Körper durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Kantharidin dargestellt worden.

Es ist mir ein Bedürfnis, allen Herren Kollegen, welche mich bei meinen Untersuchungen unterstützt haben, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ueber Darstellung der Kantharidinlösung.

Das kantharidinsaure Natron sowie die übrigen von Dragendorff und Masing dargestellten Salze der Kantharidinsäure sind wegen der wahrscheinlich wechselnden Mengen von beigemengtem Kantharidin nicht reine chemische Körper, so dass sie für eine genaue Dosierung bis jetzt nicht benutzt werden dürfen. Um eine konstante Lösung zu erhalten, wurden gewogene Mengen Kantharidin durch längeres Erwärmen mit Alkali in Lösung gebracht und dann vorsichtig mit Wasser bis zur gewünschten Konzentration verdünnt. Es stellte sich dabei heraus, dass die theoretisch für die Umwandlung in kantharidinsaures Salz notwendige Menge Alkali nicht ausreichte, um das Kantharidin in Lösung zu halten. Durch eine größere Anzahl von Versuchen zeigte es sich vielmehr, dass zur Erhaltung einer auch beim Verdünnen und Abkühlen klar bleibenden Lösung an Kalihydrat das Doppelte, an Natronhydrat das Andert-halb-fache der angewendeten Menge Kantharidin notwendig ist. Das Alkali muss rein, trocken und frei von Kohlensäure sein. Es wurden also Lösungen in folgender Art bereitet:

0,2 g Kantharidin

0,4 g Kalihydrat,

aufs Genaueste abgewogen, werden in einem 1000 ccm-Messkolben mit etwa 20 ccm Wasser im Wasserbade erwärmt, bis klare Lösung erfolgt; dann wird ganz allmählich unter fortwährendem Erwärmen bis ungefähr zur Marke Wasser zugesetzt, schließlich nach dem Erkalten genau bis zur Marke aufgefüllt.

Oder 0,2 g Kantharidin

0,3 g Natronhydrat

werden in derselben Weise zum Liter gelöst.

1) Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, 1082.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Biologisches Zentralblatt](#)

Jahr/Year: 1891

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Liebreich O.

Artikel/Article: [Die Wirkung der kantharidinsauren Salze. 247-256](#)