

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Sechszehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber schmerzstillende Wirkung des Methylenblau.

Von Prof. Dr. P. Ehrlich und Dr. A. Leppmann.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die wissenschaftliche Forschung einem lange vernachlässigten Gebiete, nämlich dem Studium der Farbstoffe, wieder mehr zugewandt und insbesondere die Wirkung der künstlichen Färbemittel, der Anilinfarben, klar gestellt. Die wichtigste Errungenschaft, welche von Biologen der verschiedensten Richtung, in erster Reihe aber von Medicinern, hierbei gemacht wurde, war die, dass das Dogma von der Unfärbbarkeit der lebenden Substanz umgestossen und gezeigt wurde, dass gewisse Farbkörper zu bestimmten Organtheilen besondere Affinitäten besitzen. In dieser biologischen Thatsache lag ein Anreiz zur therapeutischen Verwerthung im Sinne einer localisirenden Organtherapie.

Zweck einer solchen ist es, die Gesammtheit der Stoffe festzustellen, welche sich bei der Einverleibung in Zellen bestimmter Organe aufspeichern, und aus der Reihe dieser Stoffe die Mittel zu finden, welche bei krankhaften Veränderungen der betreffenden Organe therapeutisch wirksam sind. In dieser Beziehung ist die cellulare Therapie eine Consequenz der specifischen Zellenernährung, da ja nur die Stoffe die Zelle wirklich beeinflussen können, welche von ihr, wenn der Ausdruck gelten soll, gefressen werden. Leider ist heutzutage, im Kindesalter der Mikrochemie, die cellulare Vertheilung nur für solche Körper zu beweisen, welche durch die sinnfällige Eigenschaft der Farbe ausgezeichnet sind.

In dieser Beziehung hat das Methylenblau ein besonderes Interesse, da dessen bekannte Vertheilungsgesetze eine auffallende Verwandtschaft zum Nervensystem, vor allem zu den Axencylindern der sensiblen und sensorischen Nerven zeigen.¹⁾

Aus diesem Grunde hielten wir die praktische Ausmittelung der schmerzbeeinflussenden Wirkung des Methylenblau in erster Reihe für erlaubt und geboten. Gelangte man doch aus einer ähnlichen Ideenverknüpfung zur Anwendung des Goldes bei organischen Nervenkrankheiten, wobei man allerdings die Affinität des lebenden Nervengewebes zum Metalle nicht bewiesen, nur trüchlich supponirt hatte.

Als Krankenmaterial zu unseren Versuchen standen uns die Insassen der Kgl. Strafanstalt Moabit und der damit verbundenen Beobachtungsanstalt für geistesranke Verbrecher zur Verfügung, und erachten wir namentlich die Kranken der Hauptanstalt für unsere Zwecke als besonders geeignet, weil es sich bei denselben um fast gleichalterige, jugendliche, an die Vollreife heranreichende, unter gleichen und sehr regelmässigen Lebensbedingungen befindliche Männer handelt, bei welchen wegen der strengen Isolirung die gesammte Lebensführung genau controllirbar ist, und ausserdem jedes suggestive Moment möglichst vermieden werden kann.

Wenn wir nun in folgendem die Resultate unserer mehrmonatlichen Versuche in etwas fragmentarischer Form veröffentlichen, so geschieht dies, weil jetzt, wo die Farbentherapie durch ihre Beziehungen zur Antisepsis mehr in den Vordergrund getreten ist

(Penzoldt, Stilling), unsere Mittheilungen von anderen Gesichtspunkten aus zu praktischem Weiterarbeiten anregen sollen.

Chemisch reines, chlorzinkfreies Material, welches die erste Vorbedingung dazu ist, wird erst seit kurzer Zeit durch fabrikatorische Darstellung seitens der Höchster und der Ludwigshafener Werkstätten für weitere Kreise zugänglich gemacht. Das von uns benutzte Präparat stammte von den Farbwerken vormals Meister, Lucius und Brüning, und war ein schön krystallisiertes, nach jeder Richtung hin zuverlässiges Product.

Die Reinheit des Materials war uns von doppeltem Vortheil. Sie gewährte uns relativ grössere Aussicht auf Erfolg, da, wie experimentell festgestellt ist, die Erzielung einer isolirten Nervenfärbung von der Güte des Farbstoffs abhängt, ausserdem konnten wir erhebliche toxische Gefahren dadurch ausschliessen.

Trotzdem gingen wir vorsichtig zu Werke. Wir begannen zuerst mit Injectionen von 0,01 und stiegen mit einer möglichst concentrirten, vielleicht 2%igen Lösung bis zu 4 ccm, also zu Einzeldosen von 0,08. Da wir es nicht für angezeigt erachteten, eine grössere Menge als die bezeichnete an ein und derselben Stelle einzuspritzen, und eine Steigerung der gleich zu ersichtenden Wirkung durch Erhöhung der Gabe uns wahrscheinlich erschien, gingen wir zu innerer Darreichung über und bedienten uns zur Einverleibung gewöhnlicher Gelatinecapseln, welche das fein gepulverte Mittel in Einzeldosen von 0,1—0,5 enthielten. Die höchste Tagesgabe blieb 1,0.

Ein Versuch, concentrirtere Lösungen zu stärkeren Injectionen durch Herstellung des Acetats zu schaffen, hatte zu keinem Resultate geführt.

Die Injectionen waren schmerzlos und bis auf eine teigig weiche Geschwulst, welche zuweilen einige Tage bestehen blieb, auch reactionslos. Bei ihnen sowohl, wie bei den inneren Gaben trat auch nach längerem Gebrauch keinerlei schädliche Nebenwirkung auf. Appetit, Verdauung, Puls- und Kräftezustand änderten sich nicht, nur zweimal unter ca. 40 Fällen trat unter besonderen Umständen Erbrechen auf, einmal bei einem blutarmen Herzkranken und einmal bei bereits bestehendem acuten Magenkatarrh.

Der rasche Uebergang des Mittels in die Blutbahn erwies sich selbst bei der geringsten Gabe zweifellos; denn schon nach $\frac{1}{4}$ bis einer Stunde nach der innerlichen Verabreichung oder der Injection war der gelassene Urin hellgrün, nach 2 Stunden blaugrün, nach 4 Stunden dunkelblau. Bisweilen trat die Färbung erst nach dem Erhitzen oder nach einigem Stehen ein (Leukomethylenblau). Pathologische Bestandtheile ergab der Urin niemals. Eine bläuliche bis blaue Färbung war ebenfalls am Speichel und an den Fäces zu bemerken. Dagegen wurde ein bläulicher Anflug der Haut, der Schleimhäute oder der Sclerae nie beobachtet, was uns für die praktische Verwerthung bemerkenswerth erscheint.

Die therapeutischen Ergebnisse bestätigten unsere aprioristischen Anschauungen völlig. Bei bestimmten Formen schmerzhafter Localaffectionen, d. h. bei allen neuritischen Processen und bei rheumatischen Affectionen der Muskeln, Gelenke und Sehnensehnen, wirkt das Mittel schmerzstillend. Die Wirkung ist eine eigenartige. Sie beginnt nämlich ausnahmslos erst einige, gewöhnlich 2 Stunden nach der Einverleibung und steigert sich bei gehöriger Dosirung d. h. bei Injectionen von 0,06 und bei inneren Gaben von 0,1—0,25 allmählich, d. h. wiederum in Stunden bis zu erheblichem Nachlass, ja bis zu völliger Schmerzlosigkeit. Diese Form der Wirkung welche wir uns beim besten Willen nicht vorher hätten construiren können, die sich trotzdem bei strengster Vermeidung suggestiver Fragen und trotz der völligen Unmöglichkeit eines gegenseitigen Weiterer-

¹⁾ Ehrlich und sodann Arnstein, Aronson, Biedermann, Cuccati, Dogiel, Drasch, Feist, v. Gerlach, Joseph, Kowalewsky, Martinotti, May, Mithrophanow, Pal, Pilliet, Prus, Retzius, Smirnow, O. Schultze, Talat und S. Mayer (s. dessen Zusammenstellung in der Zeitschrift für wissensch. Mikroskopie, Bd. VI, Heft 4, p. 437).

zählens von Kranken zu Kranken ausnahmslos ergab, schloss die letzte Befürchtung einer Selbsttäuschung in unseren Beobachtungen aus. Sie erklärt sich durch die von einem von uns (Ehrlich) festgestellte Thatsache, dass nach Injectionen von Methylenblau in das lebende Thier die sofort eintretende Färbung der Nerven im Laufe der ersten Stunden eine Aenderung dadurch erfährt, dass die zunächst diffuse Bläuung verschwindet und dafür unregelmässige intensiv blaue Körnchen in den Axencylindern der Nervenstämmchen auftreten, die schliesslich (wohl auf mechanischem Wege) aus den Nerven eliminiert werden. Es scheint sich mithin um Bildung einer unlöslichen Verbindung zwischen Farbstoff und gewissen Bestandtheilen der Nervensubstanz zu handeln, welche den chemischen Zustand der Nerven ändert und dadurch zeitweise schmerzlindernd wirkt.

Dabei ist die Wirkung eine rein schmerzstillende. Einen direkten Einfluss auf entzündliche Schwellungen, auf Sehnenscheiden- und Gelenkergüsse u. d. m. haben wir nicht bemerkt. Einen Nachlass des analgetischen Einflusses bei längerem Fortgebrauch haben wir ebenfalls nicht bemerkt. Besonders charakteristisch erscheint uns folgender Fall, welcher mitten im Suchen nach einer bestimmten Dosirung zur Beobachtung kam, wodurch sich die Verschiedenheit der Gaben erklärt:

Gefangener St., 25 Jahre alt, früher gesund; seit mehreren Wochen heftiger, stetig zunehmender Schmerz entlang dem rechten Ischiadicus mit charakteristischen Druckschmerzpunkten, Schwerbeweglichkeit des Beines und deutlicher Muskelspannung, leicht febril. Nachdem die Schwere des Falles durch mehrtägige Beobachtung nach der Krankmeldung festgestellt ist, beginnt die Anwendung des Methylenblau am 12. Februar.

12. Februar Vormittags 11 $\frac{1}{2}$ Uhr: 0,1 M. innerl.; Schmerz verschwindet Abends um 7 Uhr ziemlich schnell, so dass Patient, was er tagelang vorher nicht mehr konnte, in der Zelle umhergeht. Gegen Morgen kehrt der Schmerz schwächer wieder.

13. Februar 6 Uhr Abends: 0,1 M. Schlaf von 8—12 Uhr, dann gelinder Schmerz von 12—4 Uhr, dann noch $\frac{1}{2}$ Stunde Schlaf, dann leichter Schmerz.

14. Februar 11 $\frac{1}{2}$ Uhr Vormittags: Schmerz weicht gegen 3 Uhr. 6 Uhr Abends 0,1 M. während anhaltender Schmerzlosigkeit. Schläft von 8—2 Uhr, dann heftiger Schmerz.

15. Februar 6 Uhr Abends: 0,1 M. Schlaf von 8—12 Uhr. Sofort nach dem Erwachen 0,1 M. Schlaf von 2 Uhr bis zum Aufschluss ($\frac{1}{6}$ Uhr früh).

16. Februar: Tag über gelinder Schmerz. Ohne Medicin geschlafen von 8—11 Uhr, dann heftiger Schmerz. Der Kranke, welcher bis jetzt auf seinen Wunsch sich im Sitzen, ja sogar zeitweilig, nach dem Einnehmen, im Stehen mit Tischlerarbeit beschäftigt hat, wird von heute ab ins Bett verwiesen und soll seine Kapseln nehmen, sobald Schmerz eintritt.

18. Februar 6 Uhr früh: 0,1 M., nur geringer Schmerz bis 5 Uhr Nachmittags. Sofort 0,1 M., schmerzlos, von 7—1 Uhr (Schlaf), um 1 Uhr 0,1 M., Schlaf von 3 Uhr bis früh.

19. Februar 11 Uhr Vormittags: 0,1 M. Nachlass um 1 Uhr. Aufhören von 3—5 Uhr; um 5 Uhr 0,2 M. Schlaf bis 1 Uhr Nachts, sofort 0,1 M. Schlaf bis 5 Uhr, sofort 0,4 M.

20. Februar: Von 8 Uhr früh ab völlig schmerzlos. Da die Höhe der möglichen Dosen noch nicht festgestellt ist, wird heute mit der Gabe pausirt, trotzdem gegen Abend der Schmerz wieder beginnt. Zur Nacht spanische Fliege. Er liegt von 12 Uhr ab schlaflos, verlangt dringend nach weiterer Darreichung von Kapseln.

21.—24. Februar: Um 11 Uhr Vormittags, 5 Uhr Nachmittags, 1 Uhr Nachts, 5 Uhr früh je 0,1 M. mit bekannter Wirkung.

24.—26. Februar: Nur Nachts $\frac{1}{2}$ 12 Uhr und früh ca. 5 Uhr je 0,1 M. nothwendig.

27. Februar: Ohne Arznei schmerzlos, auch auf Druck wesentlich geringerer Schmerz.

28. Februar bis 3. März: Am Tage 0,1 M., Nachts 0,1 M.

3. und 4. März: Einmal früh 0,1 M.

5.—9. März: Früh 0,2 M. Darf aufstehen.

12. März: Früh noch einmal nach Bedarf 0,2 M.

15. März: Desgleichen.

17. März: Vorm. vergehender Schmerz von 6—8 Uhr; ohne Medication.

20. März: Ist schmerzlos geblieben, geht an die Arbeit.

23. Mai: Klagt nach mehrmonatlicher Pause heute über starken Schmerz, 0,5 M. wirkt in der bekannten Weise.

26. Mai: Gesund geblieben.

Wir haben, was die Sicherheit der Wirkung anbetrifft, das Mittel in ca. 25 Fällen der genannten Localaffectionen versucht; es blieb nie ganz ohne Wirkung. In bei weitem den meisten Fällen war die Wirkung so anhaltend und erheblich, dass sie dem Kranken selbst in der deutlichsten und behaglichsten Weise zum Bewusstsein kam.

Bei anderen Organleiden, wie z. B. bei den Dolores osteocopi einer Lues, bei heftiger Schmerzhaftigkeit eines Magengeschwürs versagte es. Ebenso wirkte es nicht auf allgemeine neurasthenische Symptome, wie z. B. auf eine bestimmte Abart von Neurasthenie, welche bei jugendlichen Detinirten entsteht, auf welche näher einzugehen sich der eine von uns vorbehält. Dieses Versagen konnten wir aprioristisch annehmen, ebenso wie seine Wirkungslosigkeit gegen psychische Erregungszustände, Gemeingefühlshallucinationen und Illusionen, sowie gegen Schlaflosigkeit.

Wesentliche antipyretische Eigenschaften haben wir nicht feststellen können. Einen günstigen Erfolg aber erzielten wir bei 2

Fällen von angiospastischer Migraine. Bei dem einen coupirte es den Anfall völlig, bei dem andern kürzte es ihn ab und erleichterte ihn. Indessen wagen wir aus der geringen Zahl von Beobachtungen in Bezug auf diese Erkrankung noch keine Schlüsse zu ziehen. Theoretisch ist hierbei zu erinnern, dass, wie Ehrlich gefunden hat, sich ausser dem Gefässnervenplexus bestimmte Muskelfasern der Gefässwände, augenscheinlich Vasoconstrictoren, durch Methylenblau färben.

Ueber die Vorzüge des Mittels bei der praktischen Verwerthung anderen schmerzstillenden Arzneien gegenüber haben wir noch kein endgültiges Urtheil. Stellen wir es in Parallele zum Antipyrin, wie es nahe liegt, so hat es vor diesem den Vorzug der kleineren Dosis, der Schmerzlosigkeit bei der Injection und einer grösseren Billigkeit. Der verzögerte Eintritt der Wirkung ist wohl im allgemeinen kein Vortheil. Allerdings wird man wohl in der Mehrzahl der Fälle in der Lage sein, durch einen entsprechenden (antepo-nirenden) Modus der Darreichung diesem kleinen Uebelstande zu begegnen. Vielleicht macht aber gerade diese Eigenschaft das Mittel zu Combinationen mit anderen geeignet, z. B. zur Verlängerung der Schmerzlosigkeitsperiode nach Morphinum etc.

II. Wiederholte Tubenschwangerschaft.

Von Prof. Dr. R. Frommel in Erlangen.

Olshausen hat in einem vor kurzem in dieser Wochenschrift¹⁾ erschienenen Aufsatz über Extrauterinschwangerschaft bei Besprechung der ätiologischen Momente auch die bisher bekannt gewordenen Fälle angeführt, bei welchen bei einer und derselben Person beide Eileiter nach einander der Einbettungsort eines befruchteten Eies wurden. Er erwähnt neben anderen einen äusserst interessanten Fall, in welchem er zuerst bei ausgetragener rechtsseitiger Extrauterinschwangerschaft die Laparotomie machte und ein Jahr später wegen Ruptur der linken schwangeren Tube nochmals die Bauchhöhle eröffnen musste; ferner werden 3 Fälle von J. Veit,²⁾ je einer von Winkel³⁾ und Kletsch⁴⁾ angeführt. Ueber die Fälle von Puech,⁵⁾ welche auch Olshausen citirt, konnte ich leider nicht weiteres eruiren, da das betreffende Journal mir nicht zugänglich war. Ich bin nun in der Lage, zunächst aus der Litteratur einen Fall von Lawson Tait⁶⁾ und dann einen von mir selbst beobachteten Fall anzuführen. In dem Falle von Tait wurde zuerst wegen Berstung des rechten Eileiters mit Erfolg die Laparotomie gemacht, worauf die Frau 18 Monate später ohne jede Complication am normalen Ende einer Uterinschwangerschaft spontan entbunden wurde. 15 Monate später starb die Kranke an den Folgen innerer Verblutung, und es wurde bei der Obduction als Todesursache Ruptur einer linksseitigen interstitiellen Gravidität nachgewiesen.

Der von mir beobachtete Fall verlief folgendermaassen:

Ich vollzog im Jahre 1883 an einer kleinen, gracil gebauten 33jährigen Frau wegen rechtsseitiger intraligamentär entwickelter Tubargravidität etwa 10 Tage nach dem Fruchttode die Laparotomie. (Der Fall wurde ausführlicher im bayerischen ärztlichen Intelligenzblatt 1884, No. 8 publicirt.) Der Fruchtsack wurde, weil Symptome der Zersetzung vorhanden waren, in den unteren Winkel der Bauchwunde eingenaht, worauf nach Entfernung der leicht macerirten Frucht ein Drainrohr durch Fruchtsack und Scheide hindurchgeführt wurde. Innerhalb von 14 Tagen liess sich die Placenta in einzelnen Stücken ohne Blutungen entfernen, worauf sich der Fruchtsack rasch verkleinerte und in weiteren 3 Wochen durch Granulation geschlossen war. Die Kranke erholte sich in ihrer Heimath sehr rasch, die Menses traten bald nach ihrer Heimkehr wieder ein und blieben vollkommen regelmässig. Der Hausarzt berichtete mir nach einigen Monaten, dass an Stelle des ehemaligen Fruchtsackes nur eine schmale, nicht schmerzhafte Schwielen im rechten Parametrium nachzuweisen sei.

Etwas über 4 Jahre später, im Mai 1887, blieb die bis dahin regelmässige Menstruation aus, und von diesem Moment an klagt die Frau über ungemein peinigende Schmerzen besonders in der linken Seite des Abdomens. 8 Wochen nach Ausbleiben der Regel bricht die Kranke auf dem Rückwege von einem Besuch bei ihrem Hausarzte auf der Strasse unter schweren Collapserscheinungen, auffallender Blässe des Gesichtes und Pulslosigkeit zusammen und erholte sich später nur äusserst langsam. Am anderen Tage gingen unter geringer Blutung Gewebsfetzen aus dem Uterus ab, die ich unter dem Mikroskop als aus charakteristischem Decidualgewebe bestehend nachweisen konnte. Der Hausarzt, welcher die Kranke 10 Minuten vor dem Collapsanfall untersucht hatte, fand am Tage darnach das ganze Becken von einem prallelastischen, frisch entstandenen Tumor ausgefüllt, welcher den Uterus nach vorn und oben dislocirte. Nachdem sich die Kranke kaum einigermaassen erholt hatte, traten 4 Wochen später wiederum schwere Er-

¹⁾ Olshausen, Ueber Extrauterinschwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung der Therapie in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 8—10.

²⁾ J. Veit, Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkologie XVII, p. 335.

³⁾ Winkel, Lehrb. d. Geburtshilfe, Leipzig 1889 und L. Lorenz, 5 Fälle von Graviditas extrauterina aus der Königl. Univ.-Frauenklinik zu München. Diss. inaug. München 1889.

⁴⁾ Kletsch, C. f. Gyn. 1888, p. 870.

⁵⁾ Puech, Gazette obstétricale 1879, No. 21.

⁶⁾ L. Tait, A Case in which ruptured tubal pregnancy occurred etc in the same patient. Brit. Med. Journal 1888, No. 1428, p. 1001.