XVIII.

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik zu Jena
(Direktor: Prof. Dr. Berger).

Ueber intravenöse Injektionen hoher Dosen von Natrium nucleinicum beim Menschen.

Von

Dr. W. Jacobi,

Assistenzarzt.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Die Tatsache, dass bei der progressiven Paralyse Remissionen im Zusammenhang mit fieberhaften Erkrankungen und im Anschluss an langdauernde profuse Eiterungen beobachtet werden, hatte seiner Zeit dazu geführt, der Nukleinsäure Eingang in die Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse zu verschaffen. Durch Hyperleukozytose und Hyperthermie wollte man die Oxydationsvorgänge im Körper heben und auf diese Weise in diesem entstandene giftige Stoffwechselprodukte des Nervengewebes beseitigen. Die Lehre Metschnikoff's, dass den Leukozyten bei der Eliminierung toxischer Stoffe aus dem Körper eine grosse Bedeutung zukäme und dass das hyperleukozytäre Blut stark bakterizide Wirkung besässe, spielte bei diesen Erwägungen wohl eine ausschlaggebende Rolle.

Parlavecchio¹⁾ hatte dann darauf hingewiesen, dass die Nukleinsäure durch Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus, d. h. durch Erhöhung des Alexin- und Opsoningehaltes und dadurch, dass sie dem Serum ein Agglutinationsvermögen verleiht, wirkt, und Tschernoruzki²⁾ hatte festgestellt, dass Einführung dieses Stoffes in den Organismus einen deutlichen Einfluss auf seine fermentative Tätigkeit, besonders auf die des Gehirns, ausübt. Paoli und Calisti³⁾ hatten unter Beweis gestellt, dass die Nukleinsäureinjektion wie eine Infektion wirkt, also Abwehrkräfte und Immunisierungsprozesse im Körper wachruft.

1) G. Parlavecchio, Ueber die immunisierende Wirkung der Nukleinsäure. Arch. f. klin. Chir. (Langenbeck). 1909. Bd. 90. S. 202.

2) N. Tschernoruzki, Ueber die Wirkung der Nukleinsäure auf die fermentativen Prozesse im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 36. S. 363.

3) Erasmo de Paoli und Ant. Calisti, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über den Wert der Injektion des nukleinsäuren Natriums bei der Prophylaxe der operativen Infektion des Peritoneums. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912. Bd. 24. H. 2.

Donath, Fischer, Jurmann und Tsiminakis hatten über Erfolge der Nukleinsäuretherapie bei progressiver Paralyse berichtet, de Block, Hüssels, Jolovicz und Klieneberger über Misserfolge¹⁾.

Unangenehm bei der Nukleinsäuretherapie war die Erfahrungstatsache, dass die subkutanen Injektionen meist schmerzhaft empfunden wurden und häufig zu Infiltraten, ja sogar zu Abszessen führten. Ich überlegte, ob ich diese Missstände nicht durch intravenöse Darreichung des Mittels beheben konnte, wie sie z. B. von Buia bei der Nukleinsäurebehandlung der Paralysis agitans empfohlen war²⁾. Dieser hatte alle Tage 0,02—0,5 g Natrium nucleinicum in 5—10proz. wässriger Lösung teils subkutan, teils intravenös injiziert³⁾. Massgebend für mein Vorgehen war die Fragestellung, ob ich bei intravenöser Applikation des Mittels voraussichtlich mit unangenehmen Zwischenfällen zu rechnen hatte.

Nach Tschernoruzki⁴⁾ wurde hefenukleinsaures Natron Merck von Hunden bei langandauernder intravenöser Verabreichung grosser Dosen (bis 1,5 g auf 1 kg Körpergewicht) gut vertragen, und Ewald⁵⁾, der Hunden in wenigen Tagen Abstand 4—5 g Hefenukleinsäure in 100—150 ccm Wasser gelöst intravenös beibrachte, sah keine stärkere toxische Wirkung. Zu bedenken war allerdings, dass der Hund ja ein ziemlich unempfindliches Tier ist, ein Tier, bei dem man z. B. auch mit den grössten Dosen sensibilisierender Substanzen bei der Reinjektion keinen anaphylaktischen Tod erzielen kann⁶⁾. Anaphylaktische Vorgänge hatte ich m. E. bei dem von mir geplanten Vorgehen nicht zu befürchten, da Nukleinsäure, die ja aus Nukleoproteiden durch völlige Abspaltung der Eiweissstoffe entsteht, keine Eiweissreaktion gibt. So vermochten auch Abderhalden und Kashiwado⁷⁾ mit den reinen Nukleinsäuren in keinem Fall Anaphylaxie zu erzeugen. Die bei der Spaltung entstehenden Nuklein- und Pyrimidinbasen konnten m. E. auch nicht zu unangenehmen Zwischenfällen führen, da diese Stoffe ja zu den normalerweise im Harn vorkommenden Stoffwechselprodukten gehören.

Für die intravenöse Einverleibung des Mittels entschloss ich mich nach theoretischer Ausschliessung schädlicher Nebenwirkungen hauptsächlich aus dem Grunde, weil Nukleinsäure nach den Beobachtungen Tschernoruzki's bei dieser Art der Darreichung die grösste Wirkung auf die fermentative Funktion des Organismus ausübt. Ausserdem lag

1) N. Schacherl, Zum gegenwärtigen Stand der Therapie der nervösen Spät-lues. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 1918. Bd. 38. H. 2 u. 3.

2) Buia, Spitalul. 1914. No. 6. — Semaine méd. 1914. No. 13. p. 155.

3) Vgl. E. Merck's Jahresber. 1914. Jahrg. 28.

4) Vgl. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 36. S. 363.

5) G. Ewald, Ueber intravenöse Verabreichung von Nukleinsäure und ihren Abbauprodukten beim Hund. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1913. Bd. 12.

6) Vgl. „Die Anaphylaxie“ von E. Friedberger in: Fortschritte d. deutschen Klinik, herausgegeben von Leyden u. Klemperer. 1911.

7) E. Abderhalden u. T. Kashiwado, Studien über die Kerne der Thymusdrüse und Anaphylaxieversuche mit Kernsubstanzen (Nukleoproteiden, Nukleinen und Nukleinsäuren). Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. Bd. 81. S. 285.

mir daran, festzustellen, ob vermittels der durch Nukleinsäure hervorgerufenen Hyperleukozytose ein Transport des vorher durch intramuskuläre Applikation im Körper deponierten Quecksilbers an den Ort derluetischen Schädigung bewerkstelligt werden könnte, und ob Neosalvarsan, auf der Höhe des Fiebers injiziert, im Liquor nachzuweisen sei. Es sei gleich vorausgenommen, dass es uns nicht gelang, Quecksilber, Arsen oder Jod, das wir in 50proz. Jodnatriumlösung mittels 20 cm-Spritze auf dem Gipfel des Temperaturanstieges in einzelnen Fällen einspritzten, in der Lumbalflüssigkeit festzustellen.

Ich injizierte die Nukleinsäure nach dem Prinzip der aktiven Immunisation in allmählich sich steigenden Dosen in etwa achttägigen Zwischenräumen. Als Anfangsdosis gab ich 1 g Natrium nucleineum in 10proz. physiologischer Kochsalzlösung, als Höchstdosis einmal 3 g.

Aus den beigegebenen Kurven erhellt, wie verschieden die einzelnen Kranken reagierten. Bei sämtlichen vier Patientinnen handelte es sich um einwandfreie Fälle von Paralysis progressiva, nur unterschieden durch den Grad der Erkrankung. Gerade die beiden Kranken Gr. und Wi. (Kurve 1 und 2), die auf Nukleinsäureinjektionen so ausserordentlich schwach reagierten, unterschieden sich nach dieser Richtung. Die Erstere stellte einen ganz frischen Fall dar, der draussen im Leben durch urteilsschwache Eigentumsvergehen aufgefallen war und bei der Aufnahme keinerlei krankhaften Reflexbefund zeigte, bei der die Diagnose lediglich durch Blut- und Liquorbefund gesichert wurde. Anders die Patientin Wi., die ein trostloses Bild des Endzustandes der Erkrankung darbot, in ihrem Kastenbett in sich zusammengekrrochen hockte, vollkommen vertiert war. Kot und Urin unter sich liess und damit schmierte. Fräulein Ab. (Kurve 3), eine klassisch euphorische Paralyse, war seit etwa einem Jahr psychisch aufgefallen, während Frau Se. (Kurve 4), eine 29jährige Kehrfrau, erst seit einem Monat eine Veränderung ihres Wesens geboten hatte.

Die Kurven zeigen, wie bei intravenöser Einführung des Mittels teilweise ausserordentlich starke, oft tagelang anhaltende, in ihrer Höhe zuweilen stündlich lebhaft schwankende Fieberreaktionen hervorgerufen werden. Sie beweisen aber gleichzeitig, dass auch bei dieser Art der Darreichung eine Gewöhnung des Organismus an das Mittel eintritt¹⁾. Dies zeigt eine gewisse Beziehung des Mittels zu den immunisierenden eiweissartigen Substanzen, worauf u. a. schon Enge²⁾ hingewiesen hatte. Eine Analogie der Wirkung des Mittels zur Infektion ergibt sich zudem m. E. auch aus der mit der Steigerung der Temperatur einhergehenden Hyperleukozytose, der Lebhaftigkeit fermentativer Prozesse und des Stoffwechsels. Die Leukozytenzahl nahm oft exquisit hohe Werte bis zu 72000 im Kubikmillimeter an und war auch in der zwischen den einzelnen Injektionen liegenden Spanne Zeit zur Norm erhöht. Auffallend war, dass unsere Kranken besonders heftige Reaktionen bei der Reinjektion des in seiner Dosis nicht gesteigerten Mittels in einer Zeit

1) Vgl. J. Donath, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 2343.

2) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 4. H. 6.

Kurve 1. (Gr.)

Kurve 2. (Wi.)

Kurve 3. (Ab.)

Kurve 4. (Se.)

zeigten, in der im Tierkörper nach parenteraler Zufuhr eiweissartiger Substanzen anaphylaktische Vorgänge in Erscheinung zu treten pflegen. Die Ueberempfindlichkeit hat sich allerdings bei unseren Fällen niemals durch den typischen Shock manifestiert, sondern lediglich durch die Lebhaftigkeit der Reaktion. Ausserdem kann von anaphylaktischen Vorgängen in unseren Fällen kaum die Rede sein, da die Fähigkeit, zu sensibilisieren, ja an das Eiweissmolekül gebunden ist. Eine erworbene Ueberempfindlichkeit gegen nicht eiweissartige Substanzen ist ja z. B. von Adnecco nach wiederholten Kokain- und von Richet nach wiederholten Apomorphininjektionen beschrieben worden¹⁾.

Es fragt sich aber, ob die von mir beobachtete Empfindlichkeit des Körpers gegen wiederholte Injektionen von Nukleinsäure nicht auf dem Vorhandensein von Eiweissresten beruht, die dem Mittel bei seinem Entstehungsmodus anhaften könnten. So erklärt sich nach Seligmann z. B. das sensibilisierende Vermögen gewisser roher Fette und Oele, von

1) Vgl. E. Seligmann, „Anaphylaxie“, Handbuch d. Biochemie von Oppenheimer. Fischer 1913.

aus Hühnereigelb gewonnenen Lipoidextrakten aus Spuren von Eiweissresten, die diesen Stoffen dank des Milieus, aus dem sie stammen, anhaften¹⁾. Auch die sensibilisierende Fähigkeit bestimmter Gifte, z. B. des Kobragiftes, der Kongestine und der Phytalbumine führt er auf den Eiweissgehalt dieser Stoffe zurück.

Die Erfolglosigkeit der Nukleinsäuretherapie bei progressiver Paralyse, die vielleicht darauf beruhte, dass wir meistens nicht ganz frische Fälle behandelten²⁾, drängte nach Klärung. Befriedigenden Aufschluss gab mir ein Fall, der während der Behandlung nach wiederholter Applikation des Mittels ad exitum und zur Obduktion kam.

Der pathologisch-anatomische Befund, bei dessen Deutung mich Fräulein Dr. Krieger (Pathologisch-anatomisches Institut: Prof. Rössle) gütig unterstützte, wies auf eine gesteigerte Lebhaftigkeit des hämatopoetischen Systems, besonders von Milz und Knochenmark hin. Es ergaben sich ganz ähnliche Resultate, wie sie seiner Zeit von Parla-vecchio beschrieben worden sind³⁾. Auffallend war, dass die Leber geradezu von Leukozyten überschwemmt war, während sich im Gehirn eher eine Verminderung der dort durchschnittlich angetroffenen Leukozytenzahl fand.

Nachdem unsere therapeutischen Versuche mit Nukleinsäure längst abgeschlossen waren, stiess ich auf eine Arbeit von Tschernoruzki aus dem Laboratorium für biologische Chemie des Instituts für experimentelle Medizin zu St. Petersburg: „Ueber die gegenseitige Wirkung von Nukleinsäure und nukleinspaltendem Ferment im tierischen Organismus“⁴⁾, die auf die weitgehende Analogie von Nukleinsäure und Infektion auf den tierischen Organismus und der durch das Nukleaseferment bedingten nukleolytischen Funktion des Körpers bei Infektionen hinweist.

„Der Nuklease muss“, so meint der Verfasser, „wie mir scheint, im Kampf des Organismus mit Infektion und ‚lebenden Zellen‘ eine besonders grosse Bedeutung zukommen, da sowohl Bakterienleib, wie tierische Zelle zu 50—75 pCt. aus Nukleoproteiden bestehen.“ Vergleichende Organuntersuchungen auf den Gehalt an Nuklease nach Nukleinsäureinjektionen ergaben aber, dass im Gehirn eher eine quantitative Herabsetzung dieses Ferments, in der Leber dagegen eine Vermehrung desselben festzustellen war. Da nun die Leukozyten unter allen Zellen des Organismus am reichsten an Nuklease sind, so stimmte die Feststellung Tschernoruzki's sehr gut mit unseren anatomischen Untersuchungen überein und sprach einer wirklich kausalen, gegen die im Grosshirn ansässigen Spirochäten gerichteten Therapie das Urteil.

Dass durch die durch Nukleinsäure hervorgerufene Hyperleukozytose des Blutes eine Elimination toxischer Stoffwechselprodukte, die als Zer-

1) Seligmann, S. 267.

2) Eine grössere Serie von Fällen wurde auf der Männerabteilung von Abteilungsarzt Dr. Densow behandelt.

3) Arch. f. klin. Chir. Bd. 90. S. 202.

4) Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 44. S. 353.

fallsprodukte des Nervensystems in den Kreislauf-gelangen, erzielt werden kann, erscheint mir durchaus möglich, und dass hierdurch vorübergehende Besserungen im Krankheitsbild erreicht werden können, liegt theoretisch ebenso im Rahmen der Möglichkeit. Beim jetzigen Stand des Paralyseproblems befriedigt uns aber eine derartige symptomatische Therapie nicht mehr, weil es uns Bedürfnis ist, direkt auf die in der Grosshirnrinde vorhandenen Spirochätennester einzuwirken.

Die Nukleinsäureinjektionen wurden nicht immer ohne Zwischenfälle vertragen. Stärkere Fieberreaktionen wurden fast regelmässig durch Schüttelfrost eingeleitet und gingen zuweilen mit Durchfällen einher. Erscheinungen von seiten der Niere zeigten sich nur im Falle Se. (vgl. Kurve 4). Hier stellten sich nach der vierten Injektion nach 2,5 g Natrium nucleinicum ganz ähnliche Vergiftungserscheinungen ein, wie sie von Tschernoruzki beim Hunde nach intravenöser Darreichung von 18,45 g (1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht) beschrieben worden sind: Apathie, Schwäche, Durchfall und Erbrechen. Ausserdem wurde ein schwerer Anfall von Herzschwäche beobachtet, der durch reichliche Herzmittel überwunden wurde. Im Harn, der anfangs stark vermindert war und hohes spezifisches Gewicht zeigte, fand sich Eiweiss ($\frac{1}{4}$ pM.); mikroskopisch wurden zahlreiche hyaline und granulierten Zylinder, reichliche Leukozyten und Erythrozyten gefunden. Oedeme fehlten ganz. Es besteht kein Zweifel, dass die Patientin damals das Bild einer hämorrhagischen Nephritis bot, wie es ja bei Vergiftungen sich einstellt. Glücklicherweise hatte die Kranke nach 3 Wochen die Schädigung vollständig überwunden.

In diesem Zusammenhang verdient die Tatsache Erwähnung, dass Ewald¹⁾ einen Versuchshund nach wiederholter intravenöser Darreichung von je 5 g Hefe- und Thymusnukleinsäure an hämorrhagischer Nephritis verlor. Ich stehe auf Grund meiner Erfahrungen der Annahme des Autors, diese nicht auf Kosten der Injektionen zu setzen, sehr skeptisch gegenüber.

Wir gewannen aus unserer Versuchsreihe die Ueberzeugung, dass man bei intravenösen Injektionen von Natrium nucleinicum in höheren Dosen mit lebensgefährlichen Zwischenfällen rechnen muss. Dies veranlasste mich, die nach dieser Richtung unternommenen therapeutischen Versuche abzubrechen. Theoretisch erscheinen sie uns aus mancherlei Gründen der Beachtung wert.

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 12.