

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Neisser.)
Zur Kenntnis der Sensibilisierung.

Von Dr. Halberstaedter, Assistenzarzt der Klinik. Mit einem
Nachwort von A. Neisser.

Vor einiger Zeit habe ich in einer Arbeit, deren Manuskript ich am 12. März der Redaktion der Münchener medizinischen Wochenschrift eingesandt habe, versucht, den Vorgang der „Sensibilisierung“ lebender Organismen etc., soweit dies bei dem hentigen Stande der Photochemie möglich ist, zu erklären. Die kurz nachher in No. 16 dieser Wochenschrift erschienene Arbeit von Prof. v. Tappeiner: „Zur Kenntnis der lichtwirkenden (fluoreszierenden) Stoffe“, veranlaßt mich, hier einige Punkte aus der erwähnten Arbeit anzuführen; im übrigen verweise ich auf das später erscheinende Original.¹⁾

Maßgebend für jede Lichtwirkung ist das photochemische Absorptionsgesetz: Nur diejenigen Strahlen wirken chemisch auf einen Körper, welche von ihm absorbiert werden; umgekehrt können sämtliche Strahlen des Spektrums eine Wirkung hervorrufen, wenn sie absorbiert werden. Silbersalze absorbieren vor allem die blauen bis ultravioletten Strahlen und sind daher für diese empfindlich, das heißt verändern sich chemisch unter der Einwirkung dieser Strahlen. Nun gibt es Stoffe, durch deren Zusatz man die Absorption der Silbersalze in ein anderes Strahlengebiet verlegen kann, und dann können dieselben für diese Strahlen ebenso empfindlich werden, wie sie es vorher nur für die blauen und ultravioletten Strahlen waren. Diese Stoffe, welche man „optische Sensibilisatoren“ nennt, müssen dadurch, daß sie an das Silbersalzmolekül in bestimmter Weise herantreten, dessen Absorption verändern.

Nicht jeder Farbstoff eignet sich dazu, sondern es müssen dieselben bestimmte Eigenschaften haben. Sie müssen u. a. selbst in sehr dünnen Lösungen eine starke Absorptionskraft für die Strahlen von rot bis grün besitzen (für die anderen brauchen wir keine Sensibilisatoren) und dürfen keine intensive Färbung hervorrufen, denn sonst würde die Gesamtabsorption des Lichtes eine zu große werden (Schirmwirkung). Die meisten Sensibilisatoren sind lichtunecht, das heißt bleichen unter dem Einfluß des Lichtes. Ein Teil von ihnen fluoresziert. Doch hat diese Eigenschaft mit der Sensibilisierung nichts zu tun. Bezüglich der übrigen Beziehungen zwischen Absorption und Sensibilisierung, des Verhältnisses des Absorptionsmaximums zum Sensibilisierungsoptimum etc. verweise ich auf das Original.

Ebenso kann man Infusorien, Bakterien und tierische Gewebe, die ja analog den Silbersalzen nur für die blauen bis ultravioletten Strahlen, für die letzteren am meisten, empfindlich sind, auch für die anderen Strahlen des Spektrums (grün bis rot) empfindlich machen. Da sich beim Experimentieren mit Stoffen, die zu dieser Verschiebung der Empfindlichkeit in ein anderes Strahlengebiet fähig sind, eine Menge von Ähnlichkeiten mit der Sensibilisierung von Silbersalzen zeigen, so kann man auch diesen Vorgang als „Sensibilisierung“ auffassen, umso mehr, als eine Anzahl von Stoffen, die diese Fähigkeit für Silbersalze besitzen, dieselbe auch für lebende Organismen haben.

A priori ist nicht anzunehmen, daß alle Stoffe, welche Silbersalze sensibilisieren, auch dies mit lebenden Zellen zu tun im Stande sind; dennoch habe ich die guten photographischen Sensibilisatoren: Eosin, Erythrosin, Chinolinrot, Alizarinblausulfid, Cyanin, Orthochrom T, Aethylrot an Infusorien, Froschzunge und Kaninchenohren geprüft, stets mit künstlichem Licht, weil man nur mit diesem im Stande ist, gleichmäßig und exakt zu arbeiten. Brauchbar für unsere Zwecke sind von den genannten Stoffen nur Eosin, Erythrosin und Chinolinrot; Cyanin scheidet wegen seiner hochgradigen Giftigkeit aus. Der Vorgang der Sensibilisierung auch lebender Zellen ist meiner Meinung nach nur von dem Gesichtspunkte aus zu betrachten, daß hier durch Zusatz bestimmter Stoffe die Absorption der Zellen von dem blauen Ende des Spektrums nach dem roten zu verschoben wird, durch Stoffe, die in sehr dünnen Lösungen noch eine starke Absorptionskraft innerhalb des Strahlengebietes rot bis grün haben und die Fähigkeit besitzen, ohne deutliche Färbung des Protoplasmas an die

1) Die Arbeit ist inzwischen in No. 14 der Münch. med. Wochenschr. erschienen.

Zelle selbst heranzutreten. Es handelt sich also auch hier nur um eine Verschiebung der Lichtempfindlichkeit in ein anderes Strahlengebiet. Als Beweis dafür führe ich nur folgende Tatsachen an.

1. Normale Infusorien sterben unter dem Einfluß von ultravioletten Strahlen (Lichtwirkung).

Normale Infusorien bleiben unter dem Einfluß der gelbgrünen Strahlen leben (keine Empfindlichkeit für diese).

Infusorien einer Lösung von Erythrosin 1:4000 und schwächer zugesetzt, leben im Dunklen mehrere Wochen. (Keine Toxizität der angewandten Lösungen).

Infusorien einer Erythrosinlösung von 1:4000 zugesetzt, sterben unter dem Einfluß der gelbgrünen Strahlen ebenso schnell, wie die normalen unter dem Einfluß der ultravioletten (Verschiebung der Lichtempfindlichkeit in ein anderes Strahlengebiet, und zwar in dasjenige, für welches Erythrosin auch Silbersalze sensibilisiert).

2. Eine normale Froschzunge zeigt unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen bestimmte Aenderungen der Zirkulation, welche als charakteristische Lichtwirkung betrachtet werden können. Unter dem Einfluß der gelbgrünen Strahlen treten dieselben nicht ein. An einer mit sehr verdünnter Erythrosinlösung injizierten Froschzunge zeigt sich keine Veränderung der Zirkulation im Dunklen, dagegen treten an dieser nun unter dem Einfluß der gelbgrünen Strahlen dieselben Zirkulationsveränderungen ein, die wir von den ultravioletten Strahlen her gewöhnt sind, also auch hier Verschiebung der Empfindlichkeit in ein anderes Strahlengebiet.

Es ist notwendig, dies zu betonen, da in den Arbeiten des Münchener Pharmazeutischen Instituts bisher stets ein ganz anderer Standpunkt vertreten wurde.

In der Hauptarbeit von Raab: „Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien“, geht Raab von dem Grundsatz aus, daß „Paramecien an und für sich durch Licht, und zwar sogar durch Sonnenlicht nicht geschädigt“ werden; des weiteren führt Raab aus, „daß die Absorption den Einfluß des Lichtes auf die Versuche nicht erklärt“ und kommt nach Besprechung sämtlicher Möglichkeiten zu dem Ergebnis, daß nur die Fluoreszenz es sein müsse, auf welche die Wirkung der untersuchten Stoffe: Akridin, Phosphin, Chinin, Eosin begründet sei, „daß eben fluoreszierende Körper die Energie der Lichtstrahlen in chemische Energie umzuwandeln vermögen, natürlich wohl immer nur in chemische Energie der Art, wie sie eben ihrer chemischen Konstitution entspricht“. Diese Ergebnisse von Raab geben für alle Arbeiten des Münchener Pharmazeutischen Instituts die Grundlage ab. In der Arbeit von v. Tappeiner „über die Wirkung fluoreszierender Substanzen auf Fermente und Toxine“ wird keine Erklärung für diese Erscheinung gegeben. Es zeigt sich also klar der fundamentale Unterschied in der Auffassung der beobachteten Erscheinungen bei v. Tappeiners „fluoreszierenden“ Stoffen und bei der „Sensibilisierung“. Bei v. Tappeiner sind das wirksame die fluoreszierenden Stoffe selbst, die unter dem Einfluß des Lichtes eine größere Wirkung auf Infusorien entfalten, als im Dunklen, am stärksten unter der Einwirkung derjenigen Strahlen, welche die Fluoreszenz am stärksten erregen. Erst in seiner letzten als Erwiderung auf unsern Aufsatz gemachten Publikation in dieser Wochenschrift hat v. Tappeiner seine Ansicht modifiziert und sagt: der Vorgang ist eine Absorptionerscheinung, (es) zeigen ihn nach den bisherigen Untersuchungen in der Regel jene Stoffe, welche gleichzeitig die Erscheinung der Fluoreszenz bieten. Der Satz: „daß es Substanzen gibt, welche im Licht weit stärker auf Infusorien wirken, als im Dunklen“ (also auch ohne Licht wirken können!), kehrt in allen Arbeiten des Münchener Pharmazeutischen Instituts wieder.

Wir dagegen sehen in den betreffenden Vorgängen an Infusorien, Bakterien und tierischem Gewebe von Warm- und Kaltblütern stets eine Lichtwirkung, wie sie uns an denselben Organismen für die ultravioletten Strahlen wohl bekannt ist, die durch Zusatz bestimmter Stoffe nur in ein anderes Strahlengebiet verlegt worden ist.

v. Tappeiner führt in seiner letzten Publikation an, daß er die Fluoreszenz nur als die wahrscheinliche Ursache der von ihm beobachteten Erscheinungen halte, daß er aber hundert teils fluoreszierende, teils nicht fluoreszierende Substanzen an Paramecien und Invertin untersucht habe und daß dabei nur die fluoreszierenden eine Einwirkung gehabt hätten. Ich dagegen habe gefunden, daß in Neutralrotlösung 1:50 000 und schwächer Infusorien (Nassula), dem Lichte eines Zeisschen Projektionsapparates ausgesetzt, innerhalb von 1½—2 Minuten sterben; ich habe auch den Versuch gemacht, von derselben Infusorienaufschwemmung in Neutralrotlösung einen Teil an das Tageslicht, den anderen ins Dunkle zu stellen, mit dem Erfolg, daß die ersteren in 1—2 Stunden, im Sonnenlicht unter Wasserkühlung noch schneller tot waren, die anderen noch nach 48 Stunden lebten. Es zeigt sich also daraus, daß es auch nichtfluoreszierende Stoffe gibt, „welche im Licht stärker auf Infusorien wirken, als im Dunklen“.

also „photodynamische“ Stoffe im Sinne v. Tappeiners sind. Ich habe bisher nur eine sehr geringe Anzahl von Stoffen nach dieser Richtung hin untersucht, aber dieses eine Beispiel genügt, um zu zeigen, daß die Fluoreszenz bei den Versuchen v. Tappeiners auch nicht die „wahrscheinliche Ursache“ der Wirkung abgibt.

Zum Schluß muß ich noch auf einen Punkt eingehen, auf den v. Tappeiner in seiner letzten Publikation aufmerksam macht. Er sagt: „der starke Jodgehalt der Erythrosine (Tetraiodfluoresceinnatrium enthält 57,7% Jod!) aber schließt ihre Verwendung zur Erprobung einer neuen phototherapeutischen Methode, zumal für tuberkulöse undluetische Affektionen völlig aus.“ Versuche anluetischen Affektionen haben wir gar nicht gemacht, weil lokale therapeutische Maßnahmen an solchen nie beweiskräftig sind, sondern wir haben nur tuberkulöse Prozesse und Karzinom damit zu behandeln versucht. Es ist noch nie gelungen, selbst durch sehr hohe Joddosen einen Lupus wesentlich zu beeinflussen, die Menge Jod aber, die durch Sensibilisierung mit Erythrosin eingeführt wird, ist minimal. Zur Behandlung einer etwa 3 qcm großen Fläche injiziere ich etwa 2 ccm einer 1‰igen Erythrosinlösung, das sind im ganzen etwa 0,0015 Jod, von diesen wird aber ein großer Teil sofort weggeschwemmt, sodaß nur ein weiterer Bruchteil von dieser minimalen Menge an Ort und Stelle liegen bleibt. Selbst wenn man annimmt, daß unter der Einwirkung des Lichtes das Jod abgespalten wird, kann man nicht glauben, daß dasselbe einen therapeutischen Effekt haben wird. Ich habe dreimal sehr viel größere Mengen von Erythrosin, nämlich 5 ccm einer 1‰igen Lösung injiziert und die Stelle nachher belichtet, im Urin aber Jod nicht nachweisen können. Es ist daher wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß nicht die Jodspuren, sondern die uns physiologisch und therapeutisch wohl bekannte Lichtwirkung den Erfolg herbeigeführt hat.

Literatur über fluoreszierende Stoffe: H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 1. — H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe. Sitzungsbericht der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie München 1901. — Raab, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. Zeitschrift für Biologie No. 39. — Raab, Weitere Untersuchungen über die Wirkung fluoreszierender Stoffe. Zeitschrift für Biologie No. 44. — Jacobson: Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Flimmerepithel. Zeitschrift für Biologie No. 41. — H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung fluoreszierender Substanzen auf Fermente und Toxine. Bericht der Chemischen Gesellschaft 1903. — H. v. Tappeiner und Jesionek, Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 47. — H. v. Tappeiner, Zur Kenntnis der lichtwirkenden (fluoreszierenden) Stoffe. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904. — Ledoux-Lebard, Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine et de quelques autres substances pour les paramécies. Ann. de l'inst. Pasteur 1902.