(Aus dem Institute für allgem. und experim. Pathologie der Universität
Innsbruck.)

Zur Frage der Arzneimitteldiosynkrasie.

Von

Prof. Dr. **Gustav Bayer** (Innsbruck).

(Eingegangen am 22. Oktober 1920.)

Unverträglichkeit gegen einzelne Heilmittel ist eine so häufige Erscheinung, daß es fast keinen ärztlich verwendeten Stoff gibt, gegen den nicht ein idiosynkrasisches Verhalten irgendeines Individuums bekannt geworden wäre. Dieser abnorme Reaktionszustand äußert sich in den meisten Fällen bereits bei der erstmaligen Berührung mit der betreffenden Substanz, ist also ein von Haus aus bestehender, den man daher als natürliche, konstitutionelle oder angeborene Überempfindlichkeit bezeichnet. Der konstitutionelle Bestand dieses Zustandes erhellt am klarsten aus solchen Fällen, in welchen die Idiosynkrasie, wie das gelegentlich nachweislich war, bereits bei einem Vorfahren bestanden hatte.

Ungleich seltener wird die Entstehung einer Arznei-Überempfindlichkeit erst nach längerer Behandlung mit einem Medikament beobachtet. Derartige erworbene Überempfindlichkeitszustände entwickeln sich entweder schon nach kurzem — tage- oder wochenlangem Gebrauch des Mittels (Fibrolysin: Zieler, Brandenburg und ältere Fälle bei Mendel; Adrenalin: Bonnamour und Thévenot; Thio-sinamin: Hayn; Salvarsan: Hofmann und Jaffé, Wechselmann, Glück, Levens, Swift, Iwaschensow, Brückler; Salicylsäure: Freudenberg, Erb, Sauerland; Atoxyl: Moro und Stheeman; Natr. kakodyl.: Stäubli; Antipyrin: Götze, Döbner, Ruge, Bernoulli, Laache) oder sie treten in Erscheinung, nachdem das Mittel durch Jahre ohne Anstand vertragen worden war (Quecksilber: Morel-Lavallé; Chinin: Salomon; Brom: Manoiloff; Antipyrin: Brasch, Grandclément, Hallopeau, Spietschka, Schwabe, Stein, Widai und Vallery-Radot).

Die Seltenheit des Vorkommens erworbener Heilmitteldiosynkrasien allein vermöchte daher vielleicht schon die Veröffentlichung eines genau beobachteten Falles von Pyramidonüberempfindlichkeit zu rechtfertigen, zumal da ich ein Analogon in der Literatur nicht finden konnte, und auch die wissenschaftliche Abteilung der das Pyramidon erzeugenden Firma, Meister, Lucius & Brünig, mir auf meine Anfrage mitteilte, daß auch an dieser Stelle weder aus der Literatur

noch aus brieflichen Mitteilungen etwas Ähnliches bekanntgeworden wäre. Übrigens scheint das Pyramidon auch zu angeborener Unverträglichkeit weit weniger Veranlassung zu geben als sein nicht amidiertes Stammpräparat, das Antipyrin; denn im Gegensatz zu den zahllosen Veröffentlichungen über Antipyrinunverträglichkeit (das Literaturverzeichnis des zusammenfassenden Arbeit Apolants über Antipyrin-exantheme aus dem Jahre 1898 weist 265 Arbeiten auf) fand ich über Pyramidonüberempfindlichkeit nur eine einzige Mitteilung: Reitter stellte in der Sitzung vom 4. XII. 1902 der Wiener Gesellschaft für innere Medizin eine tuberkulöse Patientin vor, die nach der erstmaligen Verabfolgung von Pyramidon an gewissen Körperstellen umschriebene Erytheme bekam, welche bei den folgenden Pyramidondarreichungen an den gleichen Stellen wieder erschienen. Störungen des Allgemeinbefindens wurden nicht beobachtet. Antipyrin wurde anstandslos vertragen.

Diese Seltenheit der Pyramidonüberempfindlichkeit ist besonders angesichts des ungemein häufigen Gebrauches (und wohl auch Mißbrauches, vgl. Dintenfass) dieses Mittels beachtenswert.

Unser Fall betrifft die ungefähr 38jährige Frau M. B., die seit ihrem 16. Lebensjahre sehr häufig teils wegen Kopfschmerzen, teils wegen Neuralgien und dysmenorrhöischen Beschwerden Pyramidon genommen hatte, meist 0,3–0,5 g, durchschnittlich 3 mal wöchentlich. Die Wirkung war meistens eine sehr gute, und war das Pyramidon und seine Derivate durch keines der anderen zahlreichen versuchten Antineuralgica ersetzbar. Irgendwelche unerwünschte Nebenerscheinungen waren nie aufgetreten. Nach 20jährigem Gebrauch stellten sich plötzlich nach der Einnahme von Pyramidon von einem Mal zum anderen Mal stärker werdende Beschwerden ein, die in ihrer höchsten Entfaltung folgendermaßen ablaufen: Ganz kurze Zeit nach der Einnahme des Pyramidons — nach 2–15 Minuten — Juckgefühl in der Nase, mehrmaliges Niesen; Kitzeln und Trockenheitsgefühl im Schlund, das zu heftigem Räuspern reizt; Jucken in den Ohren, seltener auch der Bindehaut. Anschwellen der Nasenschleimhaut bis zur völligen Behinderung der Nasenatmung. Auch die Mundatmung ist erschwert, daher Lufthunger, Erstickungsgefühl. Kongestionen nach dem Kopf, Hämmern in den Schläfen. Diese Erscheinungen dauern nur wenige Minuten bis höchstens $\frac{1}{4}$ Stunde. Nach stärkeren Anfällen bleibt manchmal schnupfenartige Verstopftheit der nasalen Luftwege zurück, die einen ganzen Tag anhalten kann. Der Puls geht während des Anfalles von 80 Schlägen bis auf 65 zurück, die Pulsspannung nimmt bedeutend ab, die Rückstoßlevation verschwindet im Sphygmogramm fast vollständig. Die Körpertemperatur bleibt unverändert. Die auch sonst beträchtliche vasomotorische Erregbarkeit der Haut scheint noch etwas stärker ausgesprochen. Erytheme oder andere Hautsymptome

fehlen. Andere Idiosynkrasien, wie das sonst häufig der Fall zu sein scheint — Volk beobachtete gleichzeitig Hg- und Jodüberempfindlichkeit, Meyer Aspirin- und Muschel-, Morel-Lavallé Hg- und Fisch-, Erdbeer-, Zieler Antipyrin-, Bärentraubenblättertinktur- und Bienenstichidiosynkrasie, Swift Salvarsan und Jod —, bestanden bei Frau M. B. nicht; ebenso auch keine Idiosynkrasien bei Eltern und den Geschwistern.

Der Umstand, daß die Idiosynkrasie nur das Pyramidon und gewisse Derivate desselben (vgl. später) betrifft, macht es wahrscheinlich, daß zwischen der Ausbildung der Überempfindlichkeit und dem Pyramidon ein innerer ursächlicher Zusammenhang besteht. Möglich wäre ja allerdings auch, daß sich im Laufe der Jahre eine mit dem chronischen Pyramidongebrauch nicht in Zusammenhang stehende Änderung der Erregbarkeit nervöser Apparate herausgebildet hat, infolge welcher nunmehr Pyramidon verändert wirkt. Eine gewisse Berechtigung zu dieser Vermutung läge darin, daß sich bei Frau M. B. in den letzten Jahren einige Zeichen einer Vagotonie herausgebildet haben, wie kalte Füße, Bradykardie, Asthma- und Hyperaciditätsbeschwerden; jedoch rufen typische vagotonisierende Stoffe bei ihr keine den Pyramidonanfällen ähnlichen Erscheinungen hervor.

Bekanntlich ist durch Bruck und durch Klausner der Begriff der Anaphylaxie zur Erklärung der bis dahin völlig dunklen idiosynkrasischen Reaktion herangezogen worden. Die wesentlichste Stütze dieser Auffassung bilden die Versuche der genannten Forscher, in denen es ihnen gelungen ist, den Zustand gewisser Heilmittelüberempfindlichkeiten mit dem Serum idiosynkrasischer Menschen auf Meerschweinchen und Kaninchen zu übertragen. Über analoge positive Übertragungsversuche berichten auch Almagià, Cole, Manoiloff und Wolfson.

Diese Hypothese hat mancherlei Einwände erfahren; besonders kann hinsichtlich der Tierversuche der genannten Autoren folgendes geltend gemacht werden:

1. Die von Bruck und von Klausner bei den Tieren durch Vorbehandlung mit idiosynkrasischen Menschenserum und nachfolgende Verabfolgung des entsprechenden Arzneistoffes erzeugten Krankheitserscheinungen entsprechen nicht dem Symptomenkomplex der echten Eiweißanaphylaxie; die unter den Versuchsbedingungen dieser Autoren akut eingegangenen Tiere zeigen nicht den für die Anaphylaxie so charakteristischen Sektionsbefund.

2. Das im Bruck-Klausnerschen Tierversuche vorinjizierte idiosynkrasische Menschenserum veranlaßt als heterologes Serum an sich eine Schädigung der Versuchstiere oder doch eine Empfindlichkeitserhöhung für andere Schädigungen.

3. Die im Bruck-Klausnerschen Versuche verabfolgten Mengen des Pharmakons sind so groß und nicht allzu weit von den auch für nicht vorbehandelte Tiere schädlichen Dosen entfernt, daß ihre Giftwirkungen im Verein mit den unter Punkt 2 genannten Serumschädigungen die schweren Erscheinungen der Versuchstiere genügsam erklären; die Versuche wären demnach in Analogie zu setzen mit jenen von Davidson und Friedemann, die nach subcutaner oder intravenöser Injektion von Kochsalzlösung in solchen Mengen, die beim Normaltiere wirkungslos sind, bei vorher mit artfremdem Serum vorbehandelten Kaninchen Fieber auftreten sahen.

4. Unter Vermeidung der in Punkt 2 und 3 genannten Mängel ausgeführte Übertragungsversuche anderer Forscher sprechen nicht für die Brucksche Hypothese. Solche negative Übertragungsversuche liegen vor von Volk, Kyrle, Zieler, Stropeni, Hofmann, Pöhlmann, Glück.

Die entscheidende Bedeutung, welche nach dem Prinzip des passiven Anaphylaxieversuches ausgeführte Übertragungsversuche für die Idiosynkrasiefrage haben könnten, veranlaßten mich, einen diesbezüglichen Versuch anzustellen, dem die Mängel der Bruckschen Versuche nicht anhafteten. Um die Schädigung durch heterologes Serum zu vermeiden, entschloß ich mich zum Menschenversuche, der vielleicht auch durch Berücksichtigung subjektiver Symptome eine feinere Beurteilung der Versuchsergebnisse gestattet.

Nach vorheriger Feststellung des Fehlens von Isolysinen und Isoagglutininen gegen meine Erythrocyten, injizierte ich mir 5 ccm des vorher $\frac{1}{2}$ Stunde auf 56° C erwärmten Serums der im übrigen durchaus gesunden Frau M. B. intravenös. Das zur Gewinnung dieses Serums notwendige Blut wurde fünf Tage nach einem ziemlich heftigen, durch 0,25 g Pyramidon ausgelösten Anfall entnommen. Zur Zeit der Entnahme bestand noch geringfügige Eosinophilie. — 36 Stunden nach der Seruminjektion nahm ich 0,5 g Pyramidon. Weder objektiv noch subjektiv irgendwelche Erscheinungen, die auch nur im entferntesten an die bei Frau M. B. durch Pyramidon hervorgerufenen Zustände erinnert hätten.

Der Versuch der Übertragung der Pyramidonidiosynkrasie mit dem Serum der überempfindlichen Person auf einen anderen Menschen fiel mithin völlig negativ aus, so daß also nach dieser Richtung eine Stütze für die Brucksche Hypothese nicht gefunden wurde.

Andererseits muß zugegeben werden, daß häufig die Erscheinungen bei Idiosynkrasikern weitgehende Ähnlichkeit mit den echten anaphylaktischen Erscheinungen darbieten, wie sie uns bei der menschlichen Serumkrankheit entgegentreten. Bei beiden Prozessen treten uns gleichartige Exantheme, urticarielle, scarlatinöse, morbillöse und exsudative Erytheme entgegen, desgleichen Ödeme, Temperatursteigerung, in schweren Fällen Kollaps.

Auch in unserem Falle finden wir ein Symptom, das mit einer anaphylaktischen Erscheinung übereinstimmt, die Atembeschwerden, die, wie in der vorstehenden Beschreibung hervorgehoben wurde, zum Teil nasalen, zum Teil aber offenbar bronchialen Ursprunges sind. Da weder ein aus den tieferen Luftwegen stammendes Sekret herausbefördert wird, noch auch auskultatorisch Anhaltspunkte für eine Verlegung des Bronchialbaumes durch ein zähes Sekret gewonnen werden konnte, andererseits die Einnahme von Atropin vor der anfallauslösenden Pyramidongabe dem Zustandekommen der Atembeschwerden deutlich entgegenwirkt, dürfte es sich in unserem Falle wohl um eine Zusammenziehung der zirkulären Bronchiolarmuskulatur handeln, die ja auch die Grundlage der für den anaphylaktischen Meerschweinchenversuch so besonders charakteristischen Lungenblähung, des Auer-Lewisschen Phänomens, ist. Diese asthmaähnlichen Zustände sind auch ein häufiges Symptom echter Eiweißanaphylaxie des erwachsenen Menschen¹⁾.

Diese Tatsache der häufigen klinischen Ähnlichkeit des idiosynkrasischen Anfalles mit dem anaphylaktischen, die nach der obigen Beschreibung in gewisser Beziehung auch für den hier bespro-

Tabelle I.

Jedes Röhrchen enthält 0,05 cem der zehnfachen Verdünnung eines 1000fachen Rinderblutamboceptors und 0,05 cem einer 5proz. Rinderblutaufschwemmung. Jedes Röhrchen mit Kochsalzlösung auf 0,2 cem aufgefüllt (Mikropipetten und kleinste Reagensgläser). Reihe A: Blutentnahme unmittelbar vor der Pyramidoneinnahme; Reihe B: Blutentnahme $\frac{1}{2}$ Stunde nach Pyramidoneinnahme.

5fach verdünntes aktives Serum der Frau M. B.	Hämolyse nach 2stündigem Verweilen im Brut- schrank bei 37° C und 12 Stunden in der Kälte	
	Reihe A	Reihe B
0,050	v	v ²⁾
0,045	v	v ²⁾
0,040	v	v ²⁾
0,035	v	v ²⁾
0,030	v	v ²⁾
0,025	v	v ²⁾
0,020	v	v ²⁾
0,015	s. st.	st.
0,010	st.	s. d.
0,005	d.	d.

v = vollkommene Hämolyse; s. st. = sehr starke Hämolyse; s. d. = sehr deutliche Hämolyse.

¹⁾ Lungenblähung wurde auch beim menschlichen Schocktod bei der Sektion gefunden (W. Koch).

²⁾ In den vollkommen hämolytierten Röhrchen des B-Reihe ging die Hämolyse durchweg langsamer vor sich als in den entsprechenden Röhrchen der A-Reihe.

chenen Fall zutrifft, veranlaßte einige weitere Untersuchungen, die dahin abzielten, festzustellen, ob auch hinsichtlich anderer, weniger manifester Symptome eine Übereinstimmung mit dem anaphylaktischen Symptomenkomplex bestünde.

Eine allerdings bei Verwendung verschiedener Antigene verschieden weitgehende Verminderung des Komplementgehaltes des Serums gehört bekanntlich zu den typischen Erscheinungen des anaphylaktischen Schockes beim Tiere (Friedberger) und beim Menschen (Francioni). Es wurde daher auch in unserem Falle nach einer solchen Komplementabnahme gefahndet. Vgl. Tabelle I.

Wie die obige Tabelle I erkennen läßt, war in unserem Falle $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einnahme des Pyramidons offenbar eine gewisse Verminderung des Komplementgehaltes eingetreten. Leider waren kleinere Serummengen als 0,005 ccm nicht untersucht worden, so daß die zahlenmäßige Feststellung der Größe der Komplementverminderung durch Bestimmung des Komplementtiters vor und nach Pyramidoneinnahme nicht möglich ist. Eine Kontrolle bei einer normalen Versuchsperson ergab, daß Pyramidon an sich in therapeutischer Dosis keine Komplementabnahme veranlaßt.

Änderungen der Gerinnbarkeit des Blutes, und zwar zunächst Zunahme auf der Höhe des Schockes, dann Abnahme gelten als sehr konstante und typische Symptome des anaphylaktischen Schockes. Beachtenswerterweise beobachtete Volk bei einem Chininidiosynkrasiker verlangsamte Gerinnbarkeit. Ich untersuchte daher auch meinen Fall hinsichtlich des Verhaltens der Blutgerinnung, und zwar bediente ich mich zu diesem Behufe der von W. Schultz angegebenen Methode, die nur recht geringer, auch ohne Drücken aus der Fingerbeere gewinnbarer Blutmengen bedarf. Ich fand unmittelbar vor und $\frac{1}{2}$ Stunde nach Pyramidoneinnahme eine Gerinnungszeit von $10\frac{1}{2}$ Min., also keine Änderung.

Die Verfolgung des Blutbildes während des idiosynkrasischen Anfalles ergab, daß die den anaphylaktischen Schock sonst begleitende Leukopenie, die auch bei der menschlichen Serumkrankheit stets zu beobachten ist, in unserem Falle nicht vorhanden war. Jedoch fand sich eine, allerdings nur ganz geringe Zunahme der Eosinophilen nach dem Anfälle, die manchmal einige Tage lang nachweislich war, wie eine solche auch nach Ablauf des anaphylaktischen Schockes vorhanden zu sein pflegt (Schlecht).

Bekanntlich haben Rusznjak und H. Pfeiffer und seine Mitarbeiter die Verstärkung der antitryptischen Serumwirkung unmittelbar nach dem Schock als eine unter gewissen Versuchsbedingungen konstante Erscheinung des anaphylaktischen Zustandes erkannt und in ursächliche Beziehung zum parenteralen Eiweißabbau gesetzt. Wenn

nun entsprechend der Bruckschen Hypothese auch das Wesen des idiosynkrasischen Prozesses in einem parenteralen Abbau von körpereigenem, aber durch das Pharmakon weitgehend verändertem Eiweiß beruht, so wäre auch beim idiosynkrasischen Prozeß eine Erhöhung des antitryptischen Seruntiters zu erwarten. Jedoch ergaben unsere mit der Fuld-Grosschen Methode ausgeführte Bestimmungen des Serumantitrypsingehaltes bei unserer Versuchsperson $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Stunde nach Pyramidoneinnahme, also im Überempfindlichkeitsanfall bzw. unmittelbar nach demselben keine Vermehrung der trypsinhemmenden Wirkung des Blutserums gegenüber einer unmittelbar vor der Pyramidoneinnahme entnommenen Blutprobe.

Mithin kann zusammenfassend gesagt werden, daß gewisse für die Anaphylaxie charakteristische Veränderungen der Blutgerinnung, des Blutbildes, des antitryptischen Seruntiters in dem beschriebenen Falle von Idiosynkrasie fehlten. Wohl aber konnte eine Verminderung des Komplementgehaltes erwiesen werden.

Beiläufig sei hier noch einer Versuchsreihe Erwähnung getan, die ich ausführte, um festzustellen, ob das idiosynkrasische Serum etwa durch das Pyramidon eine physikalische Veränderung erfahre, wie ja neuerdings Dold bezüglich der Heilmittelidiosynkrasie vermutet, daß nach Einverleibung gewisser Arzneistoffe bei idiosynkrasischen Patienten analoge Serumveränderungen auftreten, wie er sie beim Zusammentreffen von anaphylaktischem Serum und Antigen beobachtet hatte (ultramikroskopische Flockungen, Agglomeration von Eiweißmolekülen). Ich bediente mich zu diesem Zwecke der Stalagmometrie, welche Methode allerdings wegen des verhältnismäßig hohen Serumbedarfes keine breitere Versuchsanlage gestattete. Das Ergebnis war,

Tabelle II.

	Tropfenzahl	Änderung der Tropfenzahl der Pyramidonlösg. durch den Serumzusatz
Destilliertes Wasser	53,72	—
0,05 n-Pyramidonlösung in destilliertem Wasser	60,15	—
0,05 n-Pyramidonlösung + 1 ccm normales Menschenserum	62,07	1,92
0,05 n-Pyramidonlösung + 1 ccm Serum eines fiebernden, nicht idiosynkrasischen Patienten	61,55	1,40
0,05 n-Pyramidonlösung + 1 ccm Serum der Frau M. B.	62,13	1 98

wie Tabelle II zeigt, ein negatives. Vielleicht würden mit der von Dold ins Leben gerufenen seroskopischen Methode positive Ergebnisse erzielbar sein. Allerdings muß die Grundlage der idiosynkrasischen Erscheinungen ja keineswegs eine zwischen Serum und Arzneistoff ablaufende (humorale) Reaktion sein; es kann auch ein intracelluläres Zusammentreffen des Heilmittels mit seinem Receptor, eine chemische oder physikalische Zustandsänderung innerhalb der Zelle, stattfinden. (Vgl. hierzu die Ausführungen am Schlusse dieses Aufsatzes.)

Gegen die Deutung unseres Falles von Arzneimittelidiosynkrasie als eines anaphylaktischen spricht außer dem vorerwähnten Fehlen einiger anaphylaktischen Kardinalsymptome und außer dem mißlungenen Übertragungsversuch auf einen anderen Menschen der Umstand, daß ein antianaphylaktisches Stadium, wie es sonst als Folge des Ablaufes einer anaphylaktischen Reaktion im Bereiche der Eiweißanaphylaxie immer zustande kommt, sich bei Frau M. B. nach idiosynkrasischen Anfällen nicht ausbildete, wie zahlreiche Beobachtungen ergeben, von welchen eine hier Platz finden möge.

Am 23. III. 1918 wurde wegen heftiger Kopfschmerzen 0,25 g Trigemini (= Butylchloralhydratpyramidon) in caps. gel. genommen; da sich die Unverträglichkeit erfahrungsgemäß auch auf dieses Derivat des Pyramidons erstreckte, traten nach 1 Stunde die erwarteten oben beschriebenen idiosynkrasischen Beschwerden in sehr milder Form auf. Nachdem sie in wenigen Minuten vorübergegangen waren, nahm Frau M. B., da noch immer heftige Kopfschmerzen bestanden, 0,3 g „Amidopyrin“, das sie auf Grund dieser Bezeichnung für ein vom gewöhnlich genommenen Höchster Pyramidon wesentlich verschiedenes Präparat hielt. Nunmehr traten alsbald die typischen Beschwerden in voller Heftigkeit auf.

Es war also durch das Überstehen eines Anfalles keine auch nur noch so kurz dauernde Verminderung der Pyramidonüberempfindlichkeit eingetreten¹⁾. Im Gegenteile war

¹⁾ Auf das Fehlen eines dem antianaphylaktischen analogen Refraktärstadiums nach Arzneimittelidiosynkrasie hat bereits Volk (l. c., S. 180) hingewiesen. Nur hinsichtlich des Salvarsans scheinen andere Verhältnisse obzuwalten: hier haben Danysz und kürzlich Kolle und seine Mitarbeiter beobachtet, daß eine sonst tödliche Gabe von Salvarsan von Versuchstieren nach vorheriger Verabfolgung einer kleinen Dosis von Salvarsan oder von gewissen kolloiden oder halbkolloiden Salvarsanpräparaten, ingleichen nach Kollargolvorinjektion vertragen wird und empfehlen auf Grund dieser Erfahrung derartige kleine Vorinjektionen zur Vermeidung von Intoleranzerscheinungen bei überempfindlichen oder idiosynkrasieverdächtigen Patienten. Durch diese Feststellungen finden die Beobachtungen von Swift eine experimentelle Bestätigung, daß die unmittelbar nach Ablauf eines Überempfindlichkeitsanfalles wieder aufgenommene Salvarsaninjektion keine Wiederholung der idiosynkrasischen Beschwerden zur Folge hat. Swifts Auffassung dieser Umstimmung als Antianaphylaxie verbietet sich allerdings durch die von Kolle experimentell erhobene Tatsache der Nichtspezifizität; es dürfte sich vielmehr um eine kolloide Zustandsreaktion zwischen dem kolloiden Pharmakon und irgendwelchen (eiweißigen oder lipoiden) Blut- oder Zellkolloiden handeln.

immer wieder zu beobachten, daß die Anfälle um so heftiger wurden, je häufiger und in je geringeren zeitlichen Zwischenräumen das Mittel genommen wurde. Die Heftigkeit der Beschwerden steigerte sich bei länger fortgesetzter täglicher Pyramidonmedikation so sehr, daß dann auch bei heftigen Kopfschmerzen das sonst unersetzlich gut wirkende Präparat schließlich nicht mehr genommen werden konnte, da dann seine üblen Nebenwirkungen die Beschwerden, um deretwillen es genommen werden sollte, übertrafen.

Andererseits ließ sich feststellen, daß nach langen pyramidonfreien Pausen, wie sie nach den eben geschilderten Perioden der Hochempfindlichkeit immer wieder eingeschaltet wurden, die Unverträglichkeit ganz bedeutend gemildert war.

Diese Schwankungen der Intensität der Überempfindlichkeit konnten im Falle der Frau M. B. durch Jahre beobachtet werden. In der von mir durchgesehenen Literatur fand ich keine Erwähnung, die darauf hingedeutet hätte, daß eine solche Periodizität in anderen Fällen erworbener Arzneimittelüberempfindlichkeit beobachtet worden wäre. Dies mag zum Teil daran liegen, daß die Idiosynkrasiefälle wohl nur äußerst selten durch so lange Zeit in Beobachtung bleiben.

Eine Erklärung dieser regelmäßigen Schwankungen könnte auf folgender Grundlage versucht werden. Nach O. Loews Beobachtungen ruft Antipyrin (und vermutlich wohl auch das so nahe verwandte Pyramidon = 4-Dimethylaminoantipyrin) in gewissen Zellen die Bildung von Granulis („Proteosomen“) hervor, ohne daß hierdurch die Lebensfähigkeit der Zelle Schaden leidet. Man könnte nun in Anlehnung an Liebermanns Selektionshypothese der Immunität (l. c., S. 60ff.) an eine Autokatalyse denken, d. h. annehmen, daß diese im Zellprotoplasma gebildeten Reaktionsprodukte schneller und kräftiger mit dem Antipyrin bzw. Pyramidon reagieren als das unveränderte Protoplasma, das also diese Proteosomen Anziehungspunkte für das Pharmakon darstellen und das Eindringen neuer Mengen des betreffenden Stoffes so fördern, wie ein in eine konzentrierte Salzlösung geworfenes Krystall das Anschließen der Salz molekel gleicher Art veranlaßt. Liebermann weist a. a. O. auf zahlreiche derartige Autokatalysen, auch aus dem Gebiete der Kolloidchemie, hin.

Das auf diese Weise bedingte, abnorm rasche Einströmen des Pyramidons in die Körperzellen könnte Vergiftungserscheinungen hervorrufen, zumal da, wenn nur gewisse Zellgruppen solche spezifische Abfang-Proteosomen besäßen, diese auch abnorm große Mengen des Stoffes auf sich ziehen müßten. Wenn andererseits die Proteosomen infolge langer Pyramidonkarenz wieder pyramidonfrei geworden bzw. aus dem Zellprotoplasma geschwunden sind, würde die Pyramidonavidität sinken,

um schließlich vielleicht wieder das normale Maß zu erreichen, d. h. die Überempfindlichkeit des Individuums müßte sich vermindern.

Eine experimentelle Verfolgung dieser Idee wäre unter Umständen möglich durch Vergleichung der Geschwindigkeit des Verschwindens des unvertragenen Mittels aus der Zirkulation bei idiosynkrasischen und bei normalen Personen, sowie durch Vergleichung der Mengen des von idiosynkrasischen Zellen (etwa Hautbezirken, in welchen nach Einnahme des Mittels fixe Exantheme auftreten) und von normalen Zellen (normal bleibenden Hautbezirken desselben Individuums) gespeicherten Pharmakons. Allerdings eignet sich hierzu die Antipyrin- bzw. Pyramidonüberempfindlichkeit mangels entsprechender analytischer Methoden nicht.

Literaturverzeichnis.

- Almagià, M., Arch. di farm. sper. e scienze affini **16**, 178. 1913. — Apolant, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**. 1898. — Bernouilli, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1887. — Bloch, Med. Klin. 1911, Nr. 1. — Bonnamour et Thévenot, Compt. rend. de la soc. de biol. **66**, 1909; Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1910. — Brandenburg, Fortschr. d. Med. 1912, S. 1185. — Brasch, Therap. Monatsh. 1894. — Bruck, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12. — Brückler, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 34. — O. Busse und Merian, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 43. — Cole, zit. nach Glück. — Danysz, J., Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **163**. 1916; **164**. 1917. — Davidson und Friedemann, Arch. f. Hyg. **71**. 1909. — Dintenfass, Österr. Ärzte-Ztg. 1908, Nr. 18. — Döbner, Bayr. ärztl. Intell.-Blatt 1884. — Dörr, Kraus-Levaditis Handbuch 1909. — Dold, Arch. f. Hyg. **89**. 1920. — W. Erb, Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 29. — Falk, Therap. Monatshefte 1890. — Francioni, Riv. di clin. ped., Sitzungsber. d. ital. Ges. f. Kinderheilk., Sektion Florenz. — Filehne und Spiro, Zeitschr. f. klin. Med. 1896, Heft 5/6. — Freudenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1878, S. 630. — Friedberger und Ito, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**, 241. 1912. — Friedberger und Hartoch, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **3**, 581. 1909. — Friedberger und Cederberg, Zeitschr. f. Bakteriolog. Orig. **72**, 385. 1919. — Glück, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 14. — Götze, Berl. klin. Wochenschr. 1885, Nr. 10. — Grandclément, Lyon méd. 1889 (zit. bei Apolant). — Hallopeau, Soc. de dermatol. Paris 1894 (zit. bei Apolant). — Hayn, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 350. — Hofmann und Jaffé, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1337. — Jadason, Deutsche Klinik **10/2**. — Iwaschenzow, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 5. — Klausner, Münch. med. Wochenschrift 1910, S. 1451 u. 1983. — Koch, W., Berl. klin. Wochenschr. 1915, S. 685. — Kolle, W., H. Schlossberger und F. Leupold, Med. Klin. 1920, Nr. 15. — Klimenko, Beitr. z. Klin. d. Inf. u. Imm. **2**. 1914. — Kyrle, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 541. 1912. — Laache, Zentralbl. f. klin. Med. 1886. — Levens, Med. Klin. 1911, S. 852. — Liebermann, Biochem. Zeitschr. **91**, Heft 1/2. 1918. — Manoiloff, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **11**, 425. 1911; Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 43. — Mendel, F., Therap. d. Gegenw. 1911, S. 155. — Meyer, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 120. — Morel-Lavallé, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894. — Morel-Lavallé, zit. nach Ehrmann, Mračeks Handbuch. Bd. I, S. 639. — Moro, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse **14**. 1910. — Moro und Stheeman, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 28. — Pfeiffer, H., und Jarisch, Pfeiffer und de Crinis, Zeitschr. f. Immunitätsforsch.

16 u. 17. — Poehlmann, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10. — Reitter, Wien. klin. Wochenschr. 1903. — Richet, Arch. internat. de pharmacodyn. et thérapie **18.** 1908. — Ruge, Charité-Annalen **20.** — Rusnjak, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4. — Schwabe-Woldenberg, Dtsch. med. Ztg. 1890, Nr. 45. — Schlecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98.** 1910. — Schultz, W., Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12. — Salomon, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1787. — Sauerland, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 14, S. 629. — Spietschka, Dtsch. dermatol. Ges. 1896. — Stäubli, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 52, S. 2452. — Stein, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1663. — Swift, H. F., Journ. of the Amer. med. assoc. **59.** 1912. (Rockefellers Institut Vol. **17.**) — Volk, W., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **109.** 1911. — Wechselmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25. — Vidal, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1897 (zit. Apolant). — Vidal, F., et Pasteur Vallery-Radot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **170.** 1920. — Zacharias, Diss. Königsberg 1902. — Zieler, K., Münch. med. Wochenschr. 1912. — Zumbusch, v., Jessioneks Ergebnisse **1.** 1910.