Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus.)

Weitere Mitteilungen zur Verwendung der Adrenalinanämie als Hautschutz in der Röntgen- und Radiumtherapie.

Von Dr. K. Reicher und Dr. E. Lenz.

Wie wir in einer früheren Publikation¹⁾ dargelegt, ermöglicht uns die Desensibilisierung der Haut mittels Adrenalininjektion, in einem Zeitraume von 14—18 Tagen ohne Gefahr der Hautschädigung die Strahlenmenge auf demselben Hautfelde bis zur doppelten Erythemdosis (etwa 8—10 H) zu steigern, wobei man zweckmäßig die Gesamtdosis auf zwei bis drei Sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen verteilt. Unsere Methode ist unterdessen seitens der Lesserschen Universitätsklinik einer eingehenden Prüfung durch Fritz M. Meyer²⁾ unterzogen worden, welcher an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine $\frac{3}{4}$ -Volldosis verabfolgte. Meyer kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß,

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1911, No. 24 und Verhandlungen der Deutschen Röntgengesellschaft 1911, Bd. 7.

²⁾ Berliner Dermatologische Gesellschaft, 11. Juli 1911, und Dermatologische Zeitschrift 1911, H. 10, S. 904—928.

daß die neue Methode ungefährlich ist, tatsächlich die Anwendung größerer Röntgendosen als bisher gestattet und zufriedenstellende therapeutische Erfolge auch in Fällen zeitigt, die sich vorher refraktär gegen Röntgenstrahlen verhalten hatten. Spätreaktionen traten bis auf ein einziges Erythem niemals auf. Meyer empfiehlt die Methode als eine aussichts-volle zur Nachprüfung.

Im weiteren Verlaufe unserer Versuche machte sich nun für die Anämisierung größerer Hautflächen das Bedürfnis nach einer Modifikation der lokalen Einverleibung des Adrenalin geltend. Wir versuchten zu diesem Zwecke zunächst den Ersatz der Adrenalininjektionen durch Applikation von Adrenalininsalben. Geprüft wurde eine stärkere Adrenalin-salbe, bei der 2 cg Adrenalin (Takamine) mit 50 g Eucerin verrieben wurden, und eine schwächere, welche 1 cm der 1 %igen Stammlösung Adrenalin (Takamine) auf 20 g Unguentum molle enthielt. Auf diesem Wege ließ sich aber selbst bei intensivster Einreibung eine brauchbare Anämie nicht erreichen. Deutliche Blässe der eingeriebenen Hautpartien erzielten wir allerdings, wenn wir die Haut vor dem Auftragen der Salbe mit feinstem Schmirgel energisch abrieben. Die Blässe zeigte jedoch für die Zwecke des Hautschutzes eine zu geringe Intensität und hielt außerdem nicht lange genug an; zudem bestand die Gefahr, daß die durch mechanische Irritation (Schmirgelung) und durch leichte Blutaustritte geröteten Partien für die nachfolgende Röntgenbestrahlung geradezu sensibilisiert würden.

Eine weit geeignetere Applikationsform für die Zwecke der Adrenalinanämie fand sich in der Iontophorese (s. Elektrophorese). An Stelle der Punktionsnadel tritt bei dieser Art der subkutanen Einverleibung des Medikaments die differente (anämisierende) Elektrode. Diese repräsentiert beim Adrenalin der positive Pol in Form eines mit Adrenalin-Novokainlösung getränkten Mullläppchens.¹⁾ Zu diesem Behufe wird die Adrenalin-stammlösung am besten mit zwei Teilen einer 1/2 %igen Novokainlösung verdünnt und dann bei kleinen Flächen etwa 6 cm, bei größeren etwa 9 cm der Mischung verwendet. Der galvanische Strom dissoziiert nun das Adrenalinchlorhydratmolekül, und das anämisierend wirkende Ion wandert während des Stromdurchgangs als positiv geladenes Kation gegen die Kathode. Hierbei penetrieren die wirksamen Adrenalinionen an der Anode infolge des elektro-osmotischen Druckes in die unter der differenten Elektrode liegende Haut und erzeugen in ihr Anämie. Als Elektrode verwenden wir Zinnfolie in mehrfacher Lage oder die in der Elektrodiagnostik und -therapie gebräuchlichen Formen. Zusatz von NaCl-Lösung nehmen wir am differenten Pole nicht vor, da sie die Adrenaliniontophorese eher hemmt.

Wichtig ist, daß die Fläche der differenten Elektrode etwas kleiner gewählt wird als das darunter liegende, mit Adrenalin imprägnierte Mullläppchen, da sonst die direkt aufliegende Metallelektrode um den anämischen Bezirk herum eine starke Randhyperämie erzeugt. Die Größe der Elektroden und des Mullläppchens richtet sich ganz nach der Größe der zu anämisierenden Bestrahlungs-region, und zwar wählt man beide etwas größer als das zu bestrahlende Hautfeld, damit eventuell am Rande auftretende hyperämische Hautstellen außerhalb des X-Strahlenfeldes zu liegen kommen. Die indifferente Elektrode (Kathode) wird möglichst groß gewählt und an beliebiger Stelle des Körpers, am besten direkt gegenüber der Anode angelegt. Die Stromstärke richtet sich nach der Größe der Elektrode; wir lassen den Strom allmählich bis zu der Intensität ansteigen, bei der der Patient eben unangenehme Sensationen (Hitzegefühl) verspürt, gehen dann wieder etwas herunter und regulieren weiterhin nun derart, daß stets ungefähr dieselbe Stromstärke erhalten bleibt. Die Beobachtung des Ampèremeters am Multostat ist hierbei notwendig, weil bekanntlich infolge der Quellung der Hautwiderstand nach einiger Zeit abnimmt. Die nach diesem Prinzip zur Verwendung gelangenden Stromstärken liegen zwischen 5—10—20 Milli-

ampère. Nach anderthalb bis zwei Minuten des Stromflusses zeigt nun die Haut unter der Anode schon deutliche Anämie, die zunächst noch etwas ungleichmäßig ausfällt. Nach fünf Minuten Stromdurchgang ist die Blässe zwar meist sehr deutlich und gleichmäßig, doch empfehlen wir, wo angängig, für die intensive Anämisierung zum Zwecke des Röntgenschutzes die Elektrophorese im ganzen zehn Minuten andauern zu lassen. Zeigen sich ausnahmsweise einige Stellen nach dieser Zeit noch nicht genügend anämisch, so anämisieren wir diese noch nachträglich durch Injektion nach unserer früher mitgeteilten Injektionstechnik. Die intensive Blässe der Haut erreicht oft erst fünf Minuten nach der elektrophoretischen Adrenalin-einverleibung ihre maximale Intensität und breitet sich auch fortwährend weiter nach der Peripherie aus. Typisch für den kräftigen Ausfall der Anämie ist das deutliche Auftreten der „Gänsehaut“ (Kontraktionen der glatten Muskeln). Die maximale Intensität der Anämie bleibt gewöhnlich für die Dauer einer halben Stunde erhalten, also während einer Zeit, die zur Applikation einer 1/4 Erythemdosis reichlich genügt.

Auf die Frage, bis zu welcher Tiefe die iontophoretische Anämie sich erstreckt, können wir zurzeit keine genaue Antwort erteilen. Auf Feststellung der Tiefenwirkung abzielende Versuche an Leber, Niere und Milz des Kaninchens konnten uns darüber den erwarteten Aufschluß nicht geben. Doch hat man den Eindruck, als ob es sich um eine sehr oberflächlich bleibende Anämie handelt, die, auf die Verhältnisse in der menschlichen Haut übertragen, sich kaum über die tieferen Partien des Coriums hinaus erstrecken dürfte. Ueber die Penetrations-tiefe der Ionen bei der Elektrophorese ist bisher überhaupt wenig bekannt.

Versuche über iontophoretische Erzeugung der Adrenalinanämie:

(1—3 Variation der Konzentration.)

1. Versuch. Vorderarm, Streckseite, Hautfläche 4 × 3 cm. Das Mullläppchen wird in unverdünnte Adrenalinlösung (Takamine) getaucht und unter der differenten Elektrode (Anode) auf die Haut gelegt (Kathode mit Polpapier feststellen!).

Strom: 5 Minuten 10 M.-A., intensive Blässe, 10 Minuten nach Ausschaltung des Stromes Anämie geringer, nach 20 Minuten undeutlich, nach 1/2 Stunde Blässe nur mehr angedeutet.

2. Versuch. Vorderarm, Streckseite 3 × 4 cm. Lösung für die differente Elektrode: 1 Teil Adrenalin + 1 Teil 1/2 %ige Novokainlösung.

Strom: 5 Minuten 10 M.-A. Sehr intensive Blässe, 10 Minuten später unvermindert, 20 Minuten nach der elektrophoretischen Sitzung noch deutlich, nach 30 Minuten Blässe etwas vermindert, nach 1/4 Stunden undeutlich, nach 1 Stunde verschwunden.

3. Versuch. Vorderarm, Streckseite 3 × 4 cm. Anode: 1 Teil Adrenalin + 2 Teile 1/2 %ige Novokainlösung.

5 Minuten 10 M.-A. Äußerst intensive Blässe, stärker als unter fest aufgedrücktem Glasspatel, nach 35 Minuten noch unvermindert, nach 45 Minuten beginnt die Anämie etwas nachzulassen, nach 1 Stunde noch deutliche, aber geringgradigere Anämie, nach 2 Stunden noch marmorierte weiße Flecken.

4. Versuch: 1 Teil Adrenalin + 2 Teile 1/2 %ige Novokainlösung, 10 M.-A. durch 5 Minuten. Nach 1—2 Minuten Stromdurchgang bereits Anämie in fleckiger Zeichnung sichtbar, 5 Minuten nach Stromschluß stellt sich maximalste Blässe und Gänsehaut ein. Die Anämie breitet sich peripherisch noch etwas aus. Während 30 Minuten unvermindertes Fortbestehen der Blässe. Nach 35 Minuten beginnt allmählich die Intensität der Blässe abzunehmen. Nach 1 Stunde Blässe noch gut wahrnehmbar, nach 2 Stunden die vorher anämische Stelle noch eine Spur blässer als die Umgebung.

5. Versuch. Differente Elektrode 10 × 15 cm, Mullläppchen mit Adrenalin-Novokain (1 : 2) 8 × 13 cm, 10 Minuten 12—15 Milliampère. Nachher die dem Mullläppchen entsprechende Hautpartie intensiv blaß, ihre Umgebung gerötet, weil die Elektrode größer war als das Lämpchen.

6. Versuch. Differente Elektrode 8 × 10 cm, Mullläppchen 10 × 12 cm, 7 Minuten 10 Milliampère. Nachher intensivste Blässe, keine Randhyperämie, da Lämpchen ringsherum über die Elektrode hinausragte. Nach 30 Minuten Anämie schwächer, nach 1 1/4 Stunde Verschwinden der Anämie.

Wir lassen nun das Ergebnis eines Versuches folgen, der die erfolgreiche Anwendung der iontophoretisch erzeugten Adrenalinanämie als Hautschutz bei der X-Bestrahlung illustriert.

Versuch I. Vordere Thoraxfläche, Hautfeld 7 × 9 cm.

¹⁾ Einer ähnlichen Methode bedient sich, einer freundlichen brieflichen Mitteilung zufolge, von Dálmady zur Vornahme ganz andersartiger Untersuchungen.

Am 1. Tage Anämisierung durch Iontophorese (3 cem Adrenalin + 6 cem $\frac{1}{2}$ % ige Novokainlösung) Stromstärke 10 Milliampère. Röntgenbestrahlung: 4 H. Weiche, kleine Bügerröhre, Funkenstrecke 10—6 cm, Fokushautdistanz 20 cm. Dauer: 15 Minuten 0,5 M.-A. — Am 2. Tage wieder Adrenaliniontophorese wie oben + Röntgenbestrahlung: 4 H. Die Randpartien ganz abgedeckt, bestrahlt wird nur das Mittelfeld. Mittelweiche, kleine Bügerröhre, Funkenstrecke 9—7 cm, Fokushautdistanz 20, 14 Minuten 0,6 M.-A.

Nach 1 Tag: deutliches Früherythem.

Nach 4 Tagen: kaum noch sichtbar.

Nach 3 Wochen: keine Reaktion, nur in dem kleinen, nicht gut anämisierten Winkel (x) Rötung ohne Jucken oder Schmerzen.

Resümee: 8 H weicher Strahlung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf dieselbe Hautstelle unter iontophoretischer Adrenalinanämie appliziert, werden reaktionslos vertragen.

Wann sollen wir nun die iontophoretische Adrenalinapplikation

anwenden, und wann sollen wir injizieren? Bei kleinen Bestrahlungsfeldern, z. B. über zirkumskripten malignen Tumoren oder tuberkulösen Lymphdrüsen, ist der Adrenalininjektion der Vorzug zu geben, denn sie ist ebenso bequem, wirkt intensiver und etwas rascher und erfordert in diesem Falle nur wenige Einstichstellen. Ferner hält die Anämie nach sorgfältiger Injektion länger an, oft bis zu zwei Stunden und mehr. Handelt es sich hingegen um die Bestrahlung großer Hautflächen, so bietet die Iontophorese Vorteile, da die Zahl der Einstiche bei der Injektionsmethode in diesem Falle sehr erheblich würde. Dank der äußerst gleichmäßigen Verteilung des Adrenalins bei der Iontophorese erfordert die Anämisierung auch bei sehr großen Flächen nur geringe Mengen Adrenalin. Die letztere Methode wird endlich auch bei stichscheuen Patienten vorzuziehen sein. Wichtig ist, daß stets sämtliche Hautstellen, die im Bereiche des Strahlenfeldes liegen, während der ganzen Dauer des Strahlendurchganges völlig blaß sind. Ein zirkumskripter, nicht anämischer Fleck ist stets gefolgt von einem ebenso scharf umschriebenen X-Erythem.

Eines speziellen Hinweises bedarf die Verwendung der Adrenalin-desensibilisierung für die Therapie mit Radiumstrahlen. Die Durchführung der Adrenalin-hautschutzmethode verspricht auch hier aussichtsreich zu werden, und zwar um so mehr, als ja die exakte Dosierung und die Bestimmung der Erythemdosis bei den Radiumpräparaten noch mehr zu wünschen übrig läßt als bei den X-Strahlen. Leider standen uns bisher keine Radiumpräparate zu eigenen Versuchen zur Verfügung. Wir möchten aber die Radiumtherapeuten dazu ermuntern, exakte vergleichende Bestrahlungsversuche mit und ohne Adrenalin-desensibilisierung, wie wir sie für die Röntgenstrahlen in großer Zahl anstellten, ebenfalls auszuführen. Es wäre für alle Fälle wertvoll, den Grad der Desensibilisierung für Radiumstrahlen hierdurch zu erfahren. Bei der Verwandtschaft der therapeutisch wichtigsten Radiumstrahlen, der γ -Strahlen, mit den harten Röntgenstrahlen ist es höchst wahrscheinlich, daß der Desensibilisierungsfaktor für Radiumstrahlen ebenso groß, wenn nicht größer ausfällt als bei der weichen X-Strahlung. Zeigten doch auch gegenüber den bisher bekannten Desensibilisierungs- und Sensibilisierungsmethoden Röntgen- und Radiumstrahlen stets fast identisches Verhalten. Auch hier empfehlen wir für größere Flächen die Adrenaliniontophorese, für kleinere die intrakutane Injektion.

Schluß. Versuchen wir nun nochmals die Bedeutung unserer Adrenalin-Anämisierung zu präzisieren, so sind besonders folgende günstig wirkenden Faktoren hervorzuheben:

1. Die mit Adrenalin anämisierte Haut ist gegen

Röntgenstrahlung (ebenso wohl auch Radiumstrahlung) widerstandsfähiger als die normale, und zwar erträgt sie annähernd die doppelte Erythemdosis weicher Strahlung pro drei Wochen.

Da eine Haut-Desensibilisierungsmethode in erster Linie weicher Strahlung gegenüber ihre Verlässlichkeit beweisen muß, so haben wir die meisten Versuche mit ganz weichen Röhren vorgenommen. Bei der therapeutischen Tiefenbestrahlung verwendet man heute harte Strahlen und schaltet oft noch durch Filter die weichen ganz aus. In diesem Falle verträgt die Haut bei der Adrenalin-desensibilisierung die dreifache Erythemdosis (15 H) pro drei Wochen (radiochemisch gemessen mit Holzknechts Radiometer oder Sabourand-Noiré).

2. Die anämisierte Haut absorbiert von den wenig penetrationskräftigen weichen X-Strahlen weniger als die durchblutete; es gelangt also ein größerer Prozentsatz vor allem weicher Strahlung in den unter der Haut befindlichen Partien zur Absorption und damit zur therapeutischen Wirkung.

An Stellen, wo das Bestrahlungsobjekt (z. B. ein malignes Neoplasma) nicht nur von Haut, sondern auch anderen strahlenabsorbierenden Weichteilen überdeckt ist, empfehlen wir auch diese durch tiefergreifende Adrenalininjektionen vor der Bestrahlung zu anämisieren. Die Anämisierung dieser sogenannten „Überschicht“ erleichtert den weichen X-Strahlen den Gang nach der Tiefe.