Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
in Königsberg i. Pr.

Der Arsenwasserstoff und seine therapeutische Verwendung.¹⁾

Von Hermann Fühner.

Der Arsenwasserstoff, die gasförmige Verbindung von 1 Atom Arsen mit 3 Atomen Wasserstoff (AsH_3), besitzt bisher ausschließlich toxikologische Bedeutung. Therapeutisch dürfte das Gas, trotzdem es schon über 100 Jahre bekannt ist, noch nie versucht worden sein, was bei seiner hohen Giftigkeit ohne weiteres verständlich ist, während der anscheinend weniger giftige, analog zusammengesetzte Antimonwasserstoff (SbH_3) in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts von französischer Seite als Expektorans bei Pneumonien Verwendung fand.

Der Arsenwasserstoff bildet sich bei vielen Gelegenheiten im Laboratorium und in der chemischen Technik und hat namentlich häufig beim Auflösen von Metallen in arsenhaltigen Säuren zu Vergiftungen geführt. Die Mengen des Gases, welche dabei, unbemerkt eingeatmet, den Tod herbeiführen können, scheinen sehr gering zu sein. So soll der Chemiker Gehlen, welcher 1815 beim Arbeiten mit Arsenverbindungen als Erster dem Gase zum Opfer fiel, nur eine Menge eingeatmet haben, welche 0,6 mg metallischen Arsens oder 0,75 mg arseniger Säure entsprach²⁾.

Die klinischen Erscheinungen der Vergiftung sind schon oft beschrieben worden. Die Hauptwirkung des Arsenwasserstoffes im Organismus besteht in einer Zerstörung der roten Blutkörperchen, verbunden mit Hämoglobinurie und Ikterus, während Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals weniger ausgeprägt sind. Erstaunlich ist bei der Arsenwasserstoffvergiftung, ein wie weitgehender Zerfall der roten Blutkörperchen stattfinden kann, ohne daß der Tod des Patienten eintritt. Dies zeigen namentlich zwei Fälle, welche Joachim³⁾ vor einigen Jahren beobachtet hat, bei denen die Vergifteten sich erholten, trotzdem die Erythrozytenzahl infolge der Vergiftung bis unter eine Million abgesunken war.

Entsprechendes sah ich im Tierversuch. Auch hier erfolgt leicht Erholung nach weitgehender Zerstörung der Blutkörperchen. Gelegentlich toxikologischer Versuche an weißen Mäusen, welche mit genau dosierten Mengen des Gases angestellt wurden, machte ich dann aber weiterhin die Beobachtung, daß an anfänglich giftig wirkende, blutzerstörende Gaben bei wiederholter Anwendung Gewöhnung eintritt, sodaß die Erythrozytenmenge zur ursprünglichen Norm und darüber hinaus ansteigt. Bei Verwendung von Mäusen mit von vornherein niedrigem Erythrozytenstand sah ich nach einem flüchtigen Abfall der Blutkörperchen raschen Anstieg bis zu den höchsten normal vorkommenden Werten. Diese Ergebnisse veranlaßten mich, experimentell-therapeutische Versuche mit dem Arsenwasserstoff anzustellen:

Ich machte in mehreren Versuchsreihen weiße Ratten durch Phenylhydrazin anämisch. Die Hälfte der Tiere wurde dann sich selbst überlassen, die andere mehrmals mit Arsenwasserstoff in geeigneten Mengen behandelt. Das Resultat dieser Versuche ist in der Tabelle wiedergegeben. Die durchschnittliche Abnahme der Erythrozyten betrug bei den Tieren durch das Phenylhydrazin 50%. Berechnet in Prozenten des Verlustes, ergab sich 14 Tage später bei den nichtbehandelten Tieren eine Zunahme um 43%, bei den behandelten um 70%. Ich habe diese Versuche vergleichshalber in engem Anschluß an solche von Mansfeld und Neuschloss⁴⁾ unternommen, bei welchen die Behandlung der Tiere (Kaninchen) mit arsenigsaurem Natron vorgenommen wurde und die zu ganz entsprechenden Ergebnissen führten.

Es fragt sich, wie diese günstige Wirkung des blutzerstörenden Arsenwasserstoffes bei anämischen Tieren zu erklären ist.

¹⁾ Nach einem am 7. V. 1917 im Verein für wissenschaftl. Heilk. in Königsberg gehaltenen Vortrag. — ²⁾ Vgl. F. A. Falck, Lehrbuch der praktischen Toxikologie. Stuttgart, 1880, S. 101. — ³⁾ D. Arch. f. klin. Med. 100. 1910 S. 51. — ⁴⁾ S. Neuschloss, Arch. f. d. ges. Physiol. 161. 1915 S. 492.

Tabelle.
Regeneration des Blutkörperchenverlustes nach Giftanämie.

Ver- suchs- num- mer	Zahl der roten Blutkörperchen (normal) vor Phenylhydrazin	Zahl der roten Blutkörperchen nach Phenylhydrazin	Verlust der roten Blut- körperchen %	Zahl der roten Blutkörperchen 14 Tage später	Regeneration der roten Blut- körperchen in Prozent des Verlustes
Unbehandelte Tiere					
6	10,2 Mill.	5,0 Mill.	50	8,3 Mill.	63
9	9,8 "	5,6 "	43	6,5 "	28
11	9,2 "	5,2 "	43	6,7 "	37
13	9,8 "	4,4 "	55	7,2 "	51
15	9,2 "	4,5 "	51	—	—
Im Mittel				—	43
Mit AsH_3 behandelte Tiere					
7	9,0 Mill.	4,4 Mill.	51	8,3 Mill.	84
8	10,5 "	4,8 "	54	8,8 "	70
10	8,9 "	3,6 "	59	8,2 "	86
12	9,2 "	4,2 "	54	6,7 "	50
14	10,7 "	4,9 "	54	8,5 "	62
Im Mittel				—	70

Zum Verständnis ist es nötig, auf die heute herrschende Ansicht über die therapeutische Wirkung der Arsenverbindungen einzugehen.

Während man früher dachte, daß das Arsen bei Anämien direkt als Reiz auf die blutbildenden Organe, in erster Linie auf das Knochenmark, einwirkt, nehmen Kuhn und Aldenhoven¹⁾ eine indirekte Wirkung an. Nach Tierversuchen und Beobachtungen am Menschen wirken sowohl anorganische wie organische Arsenverbindungen blutkörperchenzerstörend schon in kleinen therapeutischen Gaben. Der Blutkörperchenzerfall bedingt Sauerstoffmangel, auf den das Knochenmark mit Mehrproduktion von Blutzellen antwortet. Daß Sauerstoffmangel, wie beim Aderlaß und bei der Wirkung des Höhenklimas, auch den maßgebenden Faktor bei der therapeutischen Arsenwirkung darstellt, wird durch die erwähnte Untersuchung von Mansfeld und Neuschloss bestätigt.

Ist die Anschauung von Kuhn und Aldenhoven richtig, daß die Wirkung der Arsenverbindungen bei Anämien auf ihrer erythrozytenzerstörenden Wirkung beruht, dann erscheint der Arsenwasserstoff, bei dem von allen Arsenverbindungen gerade diese Seite der Wirkung am meisten ausgeprägt ist, theoretisch als beste mögliche Verbindung.

Bei therapeutischer Verwendung des Arsenwasserstoffes kommen noch verschiedene andere Umstände in Betracht, die von Wichtigkeit sind:

Als Gas durch die Lungen eingeatmet, gelangt die Verbindung direkt zum Blut, dem Organ, das wir durch das Mittel beeinflussen wollen, unter Umgehung des Magen-Darmkanals. Da die innerlich gegebenen Arsenverbindungen leicht Dyspepsien verursachen, so liegt in dieser Anwendungsmöglichkeit ein großer Vorteil. Wenn auch dem Arsenwasserstoff in toxischen Dosen eine Magen-Darmwirkung nicht fehlt, so ist doch zu erwarten, daß sich eine solche in kleinen, durch die Lungen aufgenommenen Mengen nicht geltend macht.

Infolge dieser Anwendung und der so großen Affinität des Gases zu den Blutkörperchen ist anzunehmen, daß wir mit den geringsten absoluten Arsenmengen therapeutisch auskommen, was sicherlich nicht unwichtig ist. Hierin unterscheidet sich der Arsenwasserstoff vorteilhaft von den modernen, zur Behandlung der Anämien gebrauchten organischen Arsenverbindungen, bei deren Anwendung dem Körper außerordentlich viel größere absolute Arsenmengen in wenig wirksamer Form zugeführt werden. Abgesehen davon, daß bei der subkutanen Verwendung dieser Produkte, unter denen die Kakodylate jetzt wohl am meisten gebraucht werden, anaphylaktische Erscheinungen auftreten können (Morawitz²⁾), werden sie im Organismus in wirksamere Verbindungen umgewandelt und dabei zum Teil zu arseniger Säure und Arsensäure (Heffter³⁾) oxydiert. Die Menge, in der diese Umwandlung im einzelnen Falle erfolgt, ist individuell ganz verschieden, sodaß bei solchen Kuren unerwartete Vergiftungen vorkommen können. Mit Recht warnt darum ein erfahrener Kliniker wie von Noorden⁴⁾ vor der Verwendung

¹⁾ D. m. W. 1909 S. 1958. — ²⁾ Ther. Mh. 28. 1914 S. 395. — ³⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 46. 1901 S. 230. — ⁴⁾ M. Kl. 1910 Nr. 1.

derartiger Arsenverbindungen mit den Worten: „Es scheint mir eine der ersten Regeln zu sein, daß der Arzt, wenn er so giftige Stoffe wie Arsen anwendet, jederzeit berechnen kann, wie viel des Giftes zur Wirkung gelangt. Dies ist bei der Kakodylattherapie unmöglich.“ Und dies gilt nicht nur für die Kakodylate, sondern mehr oder weniger für alle modernen organischen Arsenverbindungen. Gegenüber diesen besitzt der Arsenwasserstoff den großen Vorzug, daß er zwar im Organismus auch oxydiert wird, dabei aber niemals in Produkte übergehen kann mit stärkerer Blutwirkung als er selbst, sodaß bei richtiger Dosierung eine Verwendung dieser wirksamsten Arsenverbindung weniger gefährlich ist als die der schwach wirkenden organischen Verbindungen. Auf welchem Wege eine solche genaue Dosierung des Gases möglich ist, soll später mitgeteilt werden, sobald genügend klinische Erfahrungen mit dem dazu dienenden Präparate gewonnen sind und sich die Verwendbarkeit des Arsenwasserstoffes in therapeutisch in Betracht kommenden Mengen ergeben hat.