

Beobachtungen über Arsenüberempfindlichkeit.¹⁾

Von Priv.-Doz. Dr. Carl Staeubli in Basel-St. Moritz.

M. H.! Das Arsen, das schon von alters her eine wichtige Rolle im medizinischen Heilschatz gespielt hat, ist in der letzten Zeit durch die Arbeiten von Uhlenhuth und besonders P. Ehrlichs in den Brennpunkt des pharmakologischen Interesses gerückt worden. Abgesehen von seiner großen praktischen Bedeutung in der Behandlung der Spirillosen, nimmt das Arsen auch eine wissenschaftlich eigenartige Stellung ein. Schon lange ist ja die zunehmende Angewöhnung der sogenannten „Arsenesser“ an große Dosen Arsenik bekannt. Cloetta²⁾ konnte nachweisen, daß es sich dabei um eine steigende Ablehnung der Resorption von seiten des Darms handelt. Es wird also hier die Immunität zu einem Membranproblem. Ähnlich verhält es sich vielleicht bei der von P. Ehrlich beobachteten Arsenfestigung von Trypanosomenstämmen, wobei aber die Vererbbarkeit der erworbenen Eigenschaft hier ganz besonderes Interesse verlangt. Andererseits zeigen gewisse Menschen eine präformierte Ueberempfindlichkeit, eine sogenannte Idiosynkrasie gegenüber bestimmten Arsenderivaten. Aus diesem Grunde mußten das Atoxyl, das Arsazetin und das Arsenophenylglyzin verlassen werden. Bei letzterer Substanz machte man aber auch die Erfahrung des Eintritts einer erworbenen Ueberempfindlichkeit in der Form, daß die Wiederholung selbst kleinster Dosen plötzlich bedrohliche Erscheinungen zeitigen kann. Auch beim Salvarsan scheint sie in seltenen Fällen³⁾ vorzukommen. Es finden also die in der Immunitätsfrage eng zusammengehörenden Begriffe von Immunität und Ueberempfindlichkeit im weiteren Sinne auch auf die Arsenpräparate Anwendung.

Kurz erwähnen will ich noch, daß mit Antimon weder M. Cloetta⁴⁾ eine Immunität bei Hunden, noch L. G. Rowntree und John J. Abel⁵⁾ eine Festigkeit bei Spirillen hervorufen konnten. Diesen kurzen Vorbemerkungen möchte ich nun die Beobachtungen anschließen, die ich bei zwei Patienten bei Verwendung des chemisch einfach strukturierten Natr. kakodylicum machen konnte. Es dürften ähnliche Erfahrungen auch von anderen Aerzten schon gemacht worden sein; vielleicht rufen diese Mitteilungen weitere Veröffentlichungen hervor.

Im Winter 1911 begann ich bei einem 52jährigen Patienten, der früher an Malaria gelitten haben wollte, bei dem ich aber keine Parasiten finden konnte und der nun über allgemeine Abgeschlagenheit, verschiedenartige neurasthenische Erscheinungen klagte, Arseninjektionen in der Form von Natrium kakodylicum. Patient war noch nie mit Arsenpräparaten behandelt worden. Ich verwendete dabei die sterilen, 0,05 g haltenden Ampullen von Bloch in Basel. Nach der ersten Injektion (Rückenseite des linken Vorderarms) traten keinerlei Störungen auf. Die zweite Injektion erfolgte am rechten Vorderarm, vier Tage darauf. 24 Stunden später konsultierte mich der Patient.

Er klagte über Fieber (38,8°), schwere allgemeine Abgeschlagenheit, Schmerzen an allen Gliedern, besonders auch im Kreuz, Druck im Kopf. Am rechten Vorderarm hatte sich eine etwa handtellergroße, derb infiltrierte, heiß sich anfühlende Stelle gebildet. Mein erster Gedanke war natürlich, daß trotz jeglicher Vorsicht bei der Injektion vielleicht durch Unreinheit des Präparates eine Infektion zustande gekommen sei und man es mit einem beginnenden Erysipel zu tun habe. Am nächsten Tage war die Temperaturerhöhung wieder fast vollständig verschwunden, ebenso die lästigen subjektiven Allgemeinerscheinungen. Die Hautstelle fühlte sich aber noch derb und heiß an, wenn auch die Veränderungen etwas zurückgegangen waren. Erst nach vielen Tagen hatte die Injektionsstelle wieder normales Aussehen. Vier Tage nach der zweiten Injektion machte ich mit allen erdenklichen Vorsichtsmaßregeln und genauer Prüfung der Ampulle auf vollständige Klarheit der Flüssigkeit eine dritte Injektion von ebenfalls 0,05 Natr. kakodylicum in den linken Vorderarm. 24 Stunden später dieselben Erscheinungen wie nach der zweiten Injektion. Ich unterließ bei diesem Patienten weitere Injektionen, da sich bei ihm unzweifelhaft ein Zustand von Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Natr. kakodylicum eingestellt hatte.

Seit jener Erfahrung habe ich an zahlreichen Patienten Arseninjektionen mit demselben Präparat angestellt, ohne je wieder Störungen zu erleben, bis ich kürzlich an einer Patientin mit Fall 1 durchaus übereinstimmende Erfahrungen machen mußte. Es handelte sich um eine:

36jährige, an Basedowscher Krankheit leidende Patientin, die am 25. August dieses Jahres in St. Moritz ankam. Patientin hatte schon im Tiefland täglich, im ganzen 24 Injektionen, des Präparates von Clin (Natr. kakodyl. 0,05) erhalten (die letzte am 14. August), ohne dabei stärkere Störungen zu erleben. Am zweiten Tage nach der Ankunft, d. h. am 27. August, nahm ich die erste Injektion mit den von der Patientin mitgebrachten sterilen Ampullen von Clin unter Beobachtung peinlichster Sauberkeit und Desinfektion der Haut mit Jodbenzin am rechten Oberschenkel vor. 24 Stunden später ließ mich Patientin rufen; sie lag in ziemlich hohem Fieber (38,8°) zu Bett, klagte über rheumatische Schmerzen im ganzen Körper, schmerzhaftes Schwäche im Kreuz, absolute Appetitlosigkeit, Kopfweg und asthmalähnliche Beschwerden beim Atmen. Am Abend stieg die Temperatur noch auf 39° mit Frösteln im Rücken. Objektiv konnte ich für die Ursache des Fiebers gar keine Anhaltspunkte finden; nur machte mich Patientin auf eine derbe, stark gerötete, heiß sich anfühlende, fast runde, 6 cm lange, 5,5 cm breite Hautstelle aufmerksam, die sich am rechten Oberschenkel um die Injektionsstelle herum gebildet hatte. Am nächsten Tage war Patientin subjektiv wieder fast beschwerdefrei; sie klagte nur noch über ganz geringe Gliederschmerzen. Die entzündliche Stelle am Oberschenkel hatte an Umfang nicht mehr zu-, im Gegenteil, bezüglich derber Infiltration, eher abgenommen. Die Temperatur war am Morgen noch 38,5°, fiel aber dann gegen Mittag schon auf 37,8° (alles Rektalmessungen). Am dritten Tage war das Befinden der Patientin wieder vollständig normal, die Temperatur war gegen früher nicht mehr erhöht. Noch lange Zeit war an der Injektionsstelle eine leichte Veränderung zu beobachten. Auch hier dachte ich in erster Linie wieder, daß es sich vielleicht um eine Verunreinigung des Präparates handelte. Da die Störungen genau übereinstimmten mit Erscheinungen, die wir im Verlauf von Tuberkulinkuren bei überempfindlichen Patienten oder bei zu raschem Steigen in der Dosis sehen können, so drängte sich mir auch die Frage auf, ob vielleicht in der Spritze oder im Alkohol, in dem sie lag, etwas Tuberkulin früherer Injektionen zurückgeblieben sei und es sich bei der Patientin nur um eine Tuberkulinreaktion handle. Alle diese Möglichkeiten wurden aber durch die weiteren Beobachtungen widerlegt. Es wurde am elften Tage nach der ersten Injektion eine zweite Injektion, diesmal von der Patientin selbst und mit Alkoholdesinfektion der Haut am linken Oberschenkel vorgenommen. Wegen Ungeschicklichkeit der Patientin gelangte diesmal aber nur etwa die Hälfte der Dosis unter die Haut. 24 Stunden später hatte sich lokal, ohne daß diesmal Allgemeinerscheinungen aufgetreten wären, wiederum eine stark entzündete, derb infiltrierte Hautstelle von der Größe 4 : 5 cm gebildet, die ebenfalls, ohne an Umfang zuzunehmen, mehrere Tage anhielt. Zu der dritten Injektion (zwei Tage nach der zweiten) wählte ich nun das Präparat von Bloch (Natr. kakodyl. 0,05), dessen ich mich stets bedient habe, ohne seit dem ersten Falle irgendwelche Reizerscheinungen zu erleben. Ich injizierte nach Aetherdesinfektion der Haut am rechten Oberschenkel möglichst entfernt von der ersten Injektionsstelle. Am nächsten Morgen fühlte sich Patientin wiederum nicht recht wohl, die Temperatur war noch 37,2°. Unter Schüttelfrost stieg diese dann aber bis abends 5 Uhr auf 38,9°. Bezüglich des Allgemeinbefindens klagte Patientin über bedeutend weniger Beschwerden als das erstmalig; doch bestanden diese wiederum in Kopfdruck, Glieder- und besonders Rückenschmerzen. An der Injektionsstelle selbst war wieder eine stark entzündliche infiltrierte Stelle von der Größe 3 : 4,5 cm. Am nächsten Tage war das subjektive Befinden der Patientin wieder das gewohnte; die Maximaltemperatur noch 37,8°. Am dritten Tage bestanden keinerlei Allgemeinstörungen mehr. Eine vierte Injektion nahm ich sieben Tage nach der dritten am linken Oberschenkel vor;

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Medizinischen Gesellschaft in Basel am 7. November 1912. — ²⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1906, Bd. 54, S. 196. — ³⁾ Fall von O. Busse und L. Merian, Münchener medizinische Wochenschrift 1912, Nr. 43. — ⁴⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1911, Bd. 64, S. 352. — ⁵⁾ Zitiert nach O. Brunner, ibidem 1912, Bd. 68, S. 187.

injiziert wurde, um keine Allgemeinerscheinungen hervorzurufen, nur 0,025 Natr. kakodyl. Schon sechs Stunden später war eine lokale Rötung zu beobachten, die nach 24 Stunden zu einer fast runden, derb infiltrierten Stelle von etwa 5 cm Durchmesser sich vergrößerte. Es trat nur eine leichte Temperaturerhöhung ein. Die entzündliche Infiltration nahm bis nach 48 Stunden noch zu. Eine fünfte Injektion wurde zwei Tage später, 18. September, am rechten Oberschenkel, und zwar mit 0,025 Natr. kakodyl., vorgenommen. Wiederum binnen 24 Stunden eine etwa 6 cm breite und lange, stark infiltrierte, heiß sich anfühlende, schmerzhaft Stelle, fast keine Temperaturerhöhung. Dagegen schienen die lokalen Erscheinungen gegenüber den früheren Injektionen eher stärker geworden zu sein. Am 20. September, d. h. zwei Tage nach der fünften Injektion, nahm ich eine Kutanreaktion genau nach den Pirquet-schen Tuberkulinreaktionen vor. Nach gründlicher Reinigung der Haut machte ich an drei Stellen ganz leichte Skarifikationen. Die beiden äußeren bestrich ich mit Glycerin, die mittlere mit Natr. kakodyl. aus den sterilen Ampullen 0,05. Nach 18 Stunden waren die beiden (äußeren) Kontrollstellen vollständig reaktionslos; um die mittlere, mit Natr. kakodyl. bestrichene Stelle hatte sich eine etwa 8 mm breite, gerötete infiltrierte Papel gebildet. Die entzündliche Infiltration nahm noch bis nach 30 Stunden zu, um dann allmählich abzublassen. Aber für weitere zwei Tage war noch eine deutliche Erhebung zu fühlen.

Es zeigten also diese beiden Fälle die interessante Tatsache, daß nach vorausgegangenen Injektionen von Natr. kakodylicum in der Dosis von 0,05 g, die keinerlei Störungen zur Folge gehabt hatten, bei Reinjektion lokale und schwere allgemeine Reaktionen auftraten, die ganz sich deckten mit Reaktionen, die wir z. B. bei Tuberkulininjektionen beobachten können. Es handelte sich dabei nicht etwa um eine individuelle, konstitutionelle Arsenidiosynkrasie; denn die erste (oder ersten) Injektion war ganz reaktionslos verlaufen, auch nicht um eine Summierung der Wirkung; denn bei der zweiten Patientin hatten doch die schweren Störungen gerade dann sich entwickelt, nachdem in den Injektionen eine Pause von 13 Tagen eingetreten war. Es hat sich also um eine Umstimmung des Organismus, um eine Allergie im weiteren Sinne, gehandelt, ein Begriff, den wir sonst nur mit hochmolekularen eiweißartigen Substanzen in Verbindung zu bringen pflegen und in dem, mögen wir nun der einen oder anderen Hypothese zuneigen, die Vorstellung von der Beteiligung eines vom Organismus gebildeten Gegenkörpers enthalten ist. Nach Wolff-Eisner handelt es sich dabei um einen spezifisch aufschließenden, abbauenden lytischen Antikörper. Selbst Moro¹⁾, der die Tuberkulinreaktion als ein „spezifisch angioneurotisches Entzündungsphänomen“ deutet, schließt die Mitwirkung bestimmter Antikörper nicht aus. Nun läßt sich aber nicht leicht vorstellen, was in dem chemisch so einfachen Natr. kakodylicum noch aufzuschließen wäre. Es könnte sich höchstens um die Abspaltung bestimmter Gruppen, z. B. des As, handeln. Aber die beobachteten Störungen waren ja nicht diejenigen einer As-Vergiftung, sondern glichen ihrem Äußeren nach durchaus den Tuberkulinreaktionen. Ob solche Beobachtungen, wenn sie sich häufen sollten, nicht Veranlassung zu einer anderen Deutung auch der Tuberkulinreaktion geben könnten?

Eine Brücke zu den bisherigen Anschauungen ließe sich finden, wenn wir, analog zu den Erklärungen, die Wolff-Eisner für die Entstehung der Jod-Urticaria, und besonders Bruck für die Jodoformidiosynkrasie gegeben haben, annehmen würden, daß durch irgendeine Kuppelung mit dem injizierten Natr. kakodylicum körpereigenes in körperfremdes Eiweiß umgewandelt werde und durch Entstehung von „Reaktionskörpern“ es dann bei der Reinjektion zu Ueberempfindlichkeitserscheinungen gegenüber diesen komme. Würden wir dann für das Tuberkulin einen ähnlichen Vorgang annehmen, so könnten wir verstehen, warum die Reaktionserscheinungen gegenüber dem Tuberkulin und dem Natrium kakodylicum einander so auffallend ähnlich sind; sie wären eben nur ein Reaktionsvorgang gegenüber einem bestimmten, ursprünglich körpereigenen Eiweißkomplex. Tuberkulin und Natr. kakodylicum wären dabei nur insoweit beteiligt, als sie das körpereigene Eiweiß in ein Antigen umwandeln. Wenn wir vorderhand suchen, auf diese Weise neue Beobachtungen mit früheren Anschauungen in Einklang

zu bringen, so dürfen wir uns doch nicht davon abhalten lassen, die Frage aufzuwerfen, ob solche Beobachtungen vielleicht nicht berufen sind, bereits bekannte Vorgänge umzudeuten. So erscheint es garnicht ausgeschlossen, daß es sich beim Eintritt von Ueberempfindlichkeit dazu disponierter Individuen bei Injektion bestimmter körperfremder Substanzen manchmal garnicht um einen spezifischen Vorgang, sondern um den Eintritt einer mehr allgemeinen Empfindlichkeitssteigerung der Gewebe gegenüber chemischen Schädigungen handelt.

Es sei noch kurz darauf hingewiesen, daß Moro und Stheeman¹⁾ auch mit Atoxyl lokale Entzündungserscheinungen hervorrufen konnten, die sich äußerlich nicht von Tuberkulinpapeln unterscheiden ließen. Die Autoren beobachteten dabei einen weitgehenden Parallelismus im Auftreten der primären Atoxylreaktion mit der kutanen Tuberkulinimpfung. War die eine positiv, so war meist auch die andere positiv, und umgekehrt. Auch Moro-Stheeman konnten dabei das Auftreten von Ueberempfindlichkeit bei Wiederholung der Injektionen beobachten.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die erwähnten Beobachtungen noch manche Frage aufwerfen. So ist es auffallend, daß der erste Patient die Ueberempfindlichkeit bei der zweiten Injektion, die Basedow-Patientin erst bei der 25. Injektion, nachdem sie 24 Injektionen gut ertragen hatte, plötzlich aufwies. Hier muß erwähnt werden, daß gerade im Verhalten gegenüber den Arsenderivaten die individuelle Verschiedenheit außerordentlich ausgeprägt ist. Die geschilderte Ueberempfindlichkeit scheint sich überhaupt nur bei ganz seltenen Individuen einzustellen, dabei mögen noch andere auslösende Momente mit im Spiele sein. So trat z. B. bei der zweiten Patientin die Ueberempfindlichkeitserscheinung bei der ersten Injektion nach der Ankunft im Hochgebirge, d. h. unter Einflüssen ein, die eine Steigerung der gesamten Lebensvorgänge zur Folge haben. Ich kann hier nicht näher auf dieses interessante Thema eingehen, es soll später einmal ausführlich besprochen werden, möchte aber doch erwähnen, daß ich ähnliche Beobachtungen auch im Verlauf von Tuberkulinkuren beobachtet habe.

Als zweite Frage drängt sich auf, ob wir die Ueberempfindlichkeit bei den geschilderten Fällen auf das Arsen oder auf das Kakodylradikal zu beziehen haben. In letzterem ($\text{As} < \text{CH}_3$) befinden sich ja zwei Methylgruppen, und es ist betont worden, daß die Methylgruppe in vielen Fällen Substanzen für den Organismus giftend verändert und daß die Empfindlichkeit gegenüber der CH_3 -Gruppe individuell außerordentlich verschieden ist²⁾. Weitere Versuche, wie z. B. Injektion von arseniger Säure, hätten hierüber Aufschluß geben können, mußten aber im Interesse der Patientin unterbleiben. Die berührte Frage möchte ich hier überhaupt nur in zweiter Linie stellen. Den Nachdruck möchte ich auf die Beobachtung legen, daß auch bei Injektion chemisch einfacher Körper eine Umstimmung des Organismus und im Anschluß daran lokale und allgemeine Reaktionen auftreten können, die in ihrer Erscheinung identisch sind mit Reaktionen, die durch bestimmte eiweißartige oder bakterielle Stoffe ausgelöst werden.

Resümee. Bei zwei Patienten wurde bei subkutanen Injektionen von Natrium kakodylicum (0,05) der Eintritt von Ueberempfindlichkeit beobachtet, welche sich äußerte in einer ausgedehnten lokalen entzündlichen Schwellung, in starkem Temperaturanstieg, allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerz, diffusen Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, im einen Fall auch in Atembeschwerden. Bei diesem ergab die mit Natrium kakodylicum vorgenommene Kutanreaktion ein positives Resultat.

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1909, Nr. 28.

²⁾ Siehe Mitteilungen der Proff. M. Cloetta und H. Zangger in der Sitzung der Naturforschenden Gesellschaft Zürich, 26. Februar 1912.