

(Aus der Kinderklinik [Direktor: Prof. E. Kramár] und der Medizinischen Klinik [Direktor: Prof. St. Rusznyák] der Kgl. Universität Szeged [Ungarn].)

Über die Gefahren der therapeutischen Anwendung des Alpha-Dinitrophenols.

Von

Dr. A. de Châtel und Dr. J. Motika.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juli 1934.)

Die Grundumsatz steigernde Wirkung des Alpha-Dinitrophenols (Diphen) wurde zuerst von Meyer, später von den Amerikanern Cutting, Mehrrens und Tainter erkannt, und sodann im vergangenen Jahr von den letzterwähnten amerikanischen Autoren auf Grund klinischer Erfahrungen als Abmagerungsmittel für Fälle von Fettsucht mit herabgesetztem Grundumsatz und psychischer Trägheit (Hypothyreose) empfohlen. Es zeigte sich nämlich, daß das Diphen bei entsprechender Dosierung in kurzer Zeit einen wesentlichen Verlust im Körpergewicht bewirken kann, ohne daß der Patient hierbei an besondere diätetische Einschränkungen gebunden wäre. Sein Wirkungsmechanismus wurde von den genannten Forschern und anderen, auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen dargelegt, indem das Diphen als ein Mittel bezeichnet werden konnte, welches unmittelbar auf die Zellen, also peripherisch wirkend, die oxydativen Vorgänge zu steigern vermag, womit die Erhöhung des Grundumsatzes einhergeht. Daß die Wirkung tatsächlich eine peripherische Zellenwirkung ist, konnte einerseits durch Experimente mit isolierten Geweben, andererseits am Ganztier, mit Ausschaltung des zentralen Nervensystems bewiesen werden. Bei toxischen Dosen führt diese Steigerung der Oxydation zu bedeutender (44—45° C) Temperaturerhöhung, welche mit profusem Schwitzen, Tachypnoe und Tachykardie verbunden ist, um in komatösem Zustand schließlich den Tod herbeizuführen. Die Leichenstarre setzt in abnorm kurzer Zeit, binnen 15—20 Min. ein. Die Untersuchungen zeigten, daß dieses enorme Fieber vom Zentrum vollkommen unabhängig zustande kommt, zumal es auch bei poikilothermen Tieren zu beobachten ist, ferner, daß die Temperaturerhöhung nicht wie beim Strychninkrampf der außergewöhnlich gesteigerten Muskeltätigkeit zuzuschreiben ist, da sie auch bei curarisierten Tieren nicht aus bleibt. Das Muskelglykogen der verendeten Tiere ist stark vermindert, die Herabsetzung des Respirationsquotienten beweist jedoch, daß die Verbrennung der Eiweiß- und Fettsubstanzen in noch höherem Maße zunimmt. Kleinere Dosen des Diphen (pro Kilogramm 3—5 mg) bewirken nur eine Steigerung des

Grundumsatzes um 30—40%, welche binnen 12—24 Stunden abklingt, und höchstens mit einem Wärmegefühl einhergeht.

Auf Grund ihrer, an 113 Kranken gesammelten Erfahrungen äußerten sich Tainter, Stockton und Cutting bezüglich der klinischen Brauchbarkeit dieses Mittels in dem Sinne, daß es mit entsprechender Vorsicht, in Dosen von pro Kilogramm Körpergewicht 1, bis 3—5 mg verabreicht, den erwünschten Erfolg, einen Gewichtsverlust von 1—1,5 kg pro Woche, mit einer ziemlichen Sicherheit hervorbringt, wobei unangenehme Nebenerscheinungen selbst bei monatelangen Kuren nur selten auftreten. Als solche seien gewisse juckende, makulo-papulöse Hautausschläge, ferner Störungen des Geschmacksinnes, wodurch der Kranke das Süße vom Gesalzenen zu unterscheiden unfähig wird, erwähnt. Die ersterwähnte Erscheinung tritt in etwa 7%, letztere in 3% auf, doch sind die Symptome in Anbetracht ihrer spontanen Heilung, nicht als ernst zu betrachten. Entschieden zu vermeiden ist die Diphenbehandlung nach tierexperimentellen Erfahrungen bei Diabetes mellitus.

Nach dieser günstigen Beschreibung ist es wohl kein Wunder, daß das Diphen in Amerika binnen kurzer Zeit als Abmagerungsmittel in den allgemeinen Gebrauch kam, um so mehr, als seine Ausfolgung an keine ärztliche Verordnung gebunden war. Diesem Umstande sind die drei tödlichen Vergiftungen zuzuschreiben, über welche die amerikanische Literatur im vergangenen Jahr berichtete. Die Vergiftungen sind deshalb besonders beängstigend, da von den 3 Fällen nur bei einem die therapeutische Dosis vielfach, bei einem anderen hingegen nur etwa zweifach überschritten wurde, der dritte Fall jedoch sich sogar bei fachmäßiger Behandlung, unter ärztlicher Aufsicht ereignete. Das klinische Bild der Vergiftung ist auch abgesehen von den tierexperimentellen Beobachtungen, nicht unbekannt gewesen, zumal es während der Kriegszeiten in französischen Munitionsfabriken mehrfach beobachtet wurde. Die Symptome decken sich vollkommen mit den experimentell bei Tieren hervorgerufenen, eingangs beschriebenen. Das pathologisch-anatomische Bild weist wenig Charakteristisches auf: Hyperämie und Ödem der Lungen, subendokardiale Blutungen, fettige Entartung der Leber, degenerative Erscheinungen des Nierenepithels, Fragmentation des Herzmuskels. Ein antitoxisch wirkendes Mittel ist bisher nicht bekannt und mit der symptomatischen Behandlung (kalte Bäder, reichliche Flüssigkeitszufuhr, intravenöse Traubenzucker verabreichung) ist nicht viel zu erreichen.

Gewisse Individuen sind dem Diphen gegenüber von besonderer Empfindlichkeit, eine Erfahrung, die bereits gelegentlich der tierexperimentellen Untersuchungen gemacht wurde. Französische Autoren meinen auf Grund der in den Munitionsfabriken gemachten Beobachtungen, daß Tuberkulose, Nierenkranke, an Rheuma Leidende und leberkranke Individuen das Diphen besonders schlecht vertragen. Die

amerikanischen Forscher hingegen nehmen mangels sicherer Anhaltspunkte eine besondere „allergische Idiosynkrasie“ an.

Es ist wohl verständlich, daß wir dieser Gefahren bewußt, das Diphem in dem einen Fall, bei welchem wir es an der hiesigen Kinderklinik zur Anwendung brachten, in seiner Wirkung der strengsten Kritik unterzogen, und den Kranken in jeder Hinsicht ständig unter Beobachtung hielten.

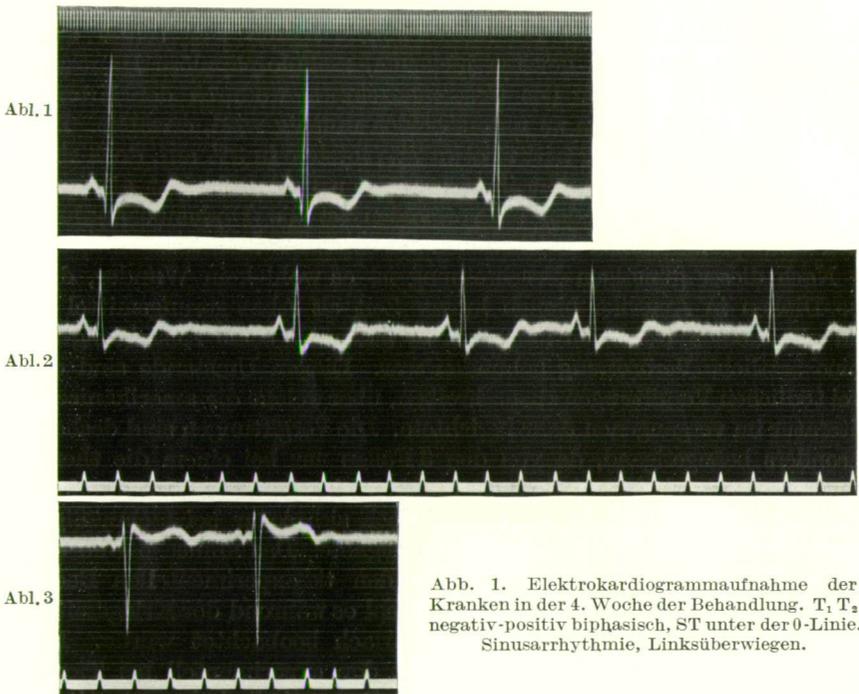
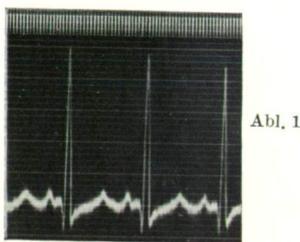


Abb. 1. Elektrokardiogrammaufnahme der Kranken in der 4. Woche der Behandlung. T₁, T₂ negativ-positiv biphasisch, ST unter der 0-Linie. Sinusarrhythmie, Linksüberwiegen.

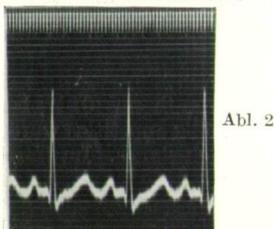
Daß unsere Vorsicht nicht unbegründet gewesen ist, zeigten unsere im folgenden zu schildernden Erfahrungen. Die kurze Krankheitsgeschichte lautet folgendermaßen:

B. K., Mädchen von 3½ Jahren, das im 3. Lebensjahr unter den Symptomen der Pubertas praecox und hochgradiger Fettsucht erkrankte. Zur Zeit der Aufnahme in unsere Klinik (1. 4. 32) wog das Kind 29 kg, bei einer Körperlänge von 86 cm, wobei das dicke Fettpolster jegliche aktive Bewegung des Körpers unmöglich machte. Da wir weder für die Erkrankung des Corpus pineale, noch der Nebennieren und der Ovarien sichere Anhaltspunkte besaßen, und der Grundumsatz eine Verminderung von 31% aufwies, wurde die Fütterung von Schilddrüsenextrakten versucht. Diese Behandlung führte jedoch zu keinem namhaften Erfolg, weshalb wir zu einer Injektionskur mit Thyroxin griffen und dem Kinde zwischen Mai und September 1932 in öfters wiederholten Kuren 0,5–3 mg Thyroxin pro Tag einspritzten. Der Erfolg blieb diesmal nicht aus, indem eine Gewichtsabnahme auf 18 kg, ferner die Erhöhung des Grundumsatzes auf + 15% eintrat, das Kind leb-

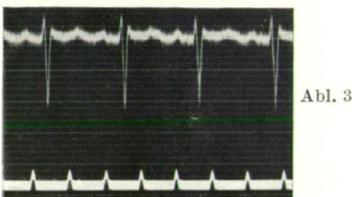
hafter wurde und zu gehen anfang. In seinem 4. Lebensjahr trugen die Eltern das Mädchen nach Hause; während eines 4monatlichen Aufenthaltes im elterlichen Hause, wurde es psychisch wieder träger, und nahm 2 kg zu. Die Thyroxinkur wurde nun im Juni, Juli, August 1933 wiederholt, jedoch erfolglos. Am 26. 1. 34 entschlossen wir uns zu dem Versuch mit Alpha-Dinitrophenol, gaben jedoch gleichzeitig in kleinen Dosen Schilddrüsenextrakte. Die Behandlung wurde mit 10 mg pro Tag begonnen, welche Dosis wir jedoch, zumal im Körpergewicht nicht die geringste Veränderung eintrat und keine unerwünschten Symptome sich zeigten, binnen 19 Tagen auf 120 mg steigerten. Diese Dosis (pro Kilogramm 6 mg) entspricht der von den Amerikanern als höchste therapeutische Gabe bezeichneten. Die Behandlung mußte jedoch unterbrochen werden, da im Harn Eiweiß und rote Blutkörperchen erschienen. Der Urin wurde in wenigen Tagen wieder rein, und die Pulsfrequenz sank jetzt, nachdem die Verabreichung der Schilddrüsenextrakte auch eingestellt wurde, von 130 auf 90 pro Minute. Das damals aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt Linksüberwiegen, minimale Deviation der ST-Strecke und niedriges T in der 2. Ableitung. — Nachdem der Harn kein Eiweiß und auch keine roten Blutkörperchen mehr enthielt, der Puls nicht bedeutend niedriger, rhythmisch gewesen ist, haben wir die Verabreichung des Diphen von neuem begonnen, diesmal jedoch aus Vorsicht in Dosen von 10, später 20 mg gro Tag. — Obwohl die Behandlung einen Monat lang fortgesetzt wurde, blieb sowohl der Grundumsatz, als auch das Körpergewicht völlig unverändert; der Urin hingegen wies wieder Eiweiß auf, und der Puls wurde auffallend arrhythmisch und bradykard. Die Elektrokardiogrammaufnahme zeigte eine Sinusarrhythmie höchstens Grades, mit „Escaped beats“, und Wandern des Reizursprunges. Bedeutende Veränderungen zeigten ferner die T-Zacke und die ST-Strecke, insofern erstere in der 1. und 2. Ableitung negativ biphasisch wurde, die ST-Strecke gewölbt und unter die O-Linie sank. In Anbetracht aller dieser Umstände ließen wir die Diphenbehandlung vollkommen fallen, und kamen zu der Schilddrüsenextraktfütterung zurück, um so mehr, als die Kranke im Gemüt entschieden gedrückter wurde, anstatt lebhafter zu werden. Die Bradykardie hörte darauf in kurzem wieder auf, die Arrhythmie verschwand, und nach 1 Monat bildeten sich auch die Veränderungen der T-Zacke zurück, während die Albuminurie noch heute, 2 Monate nach der Unterbrechung der Behandlung, besteht.



Abl. 1



Abl. 2



Abl. 3

Abb. 2. Aufnahme der Kranken 8 Wochen nach Beendigung der Kur.

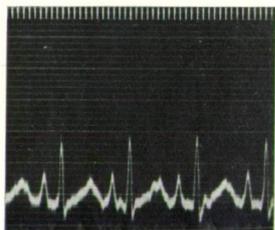


Abb. 3. Katze Nr. 2. Vor der Behandlung.

Ein weiterer Fall kam auf der medizinischen Klinik zur Beobachtung.

F. I., 39jährige Frau meldete sich am 23. 6. 34 zur Aufnahme; auf Verordnung ihres Arztes nahm sie zwecks Abmagerung 5 Wochen lang Alpha-Dinitrophenol,

deren Dosierung sich leider nicht bestimmen läßt. Sie klagt über ständiges Schwitzen, 38° C Fieber und Hautausschlägen, die sie bereits seit einigen Wochen beobachtet. Obwohl die Arznei in der höchsten, vom Arzt erlaubten Dosis genommen wurde,

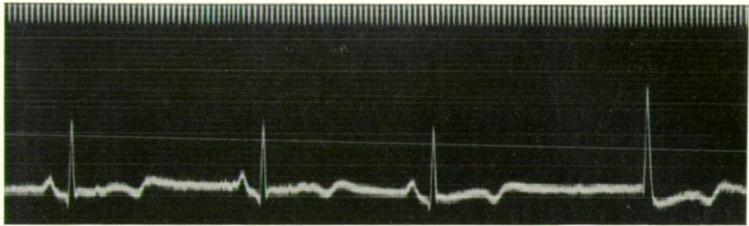


Abb. 4. Katze Nr. 3. In der 3. Woche der Behandlung. T negativ, Sinusarrhythmie Escaped Beat.

gab sie von ihrem 101 kg betragenden Körpergewicht nur in den letzten Wochen, als sie völlig appetitlos wurde, 10 kg ab. Gleichzeitig meldeten sich Störungen des Geschmackssinnes. Im Harn befinden sich Eiweiß und rote Blutkörperchen, das Elektrokardiogramm zeigt niedrige Ausschläge und Linksüberwiegen. Nachdem keine Aufnahme aus früherer Zeit vorhanden ist, und die Kranke erst seit 4 Tagen unter unserer Behandlung steht, kann dieser Befund nicht verwertet werden.

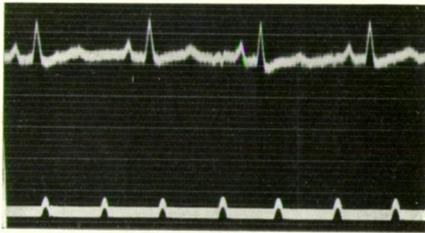


Abb. 5. Katze Nr. 4. Vor der Behandlung.

Nachdem die amerikanischen Autoren über keine elektrokardiographischen Beobachtungen berichteten, interessierte es uns zu entscheiden, ob die vorgefundenen Elektrokardiogramm-Veränderungen tatsächlich der Diphenbehandlung zuzuschreiben sind. Zu diesem Zwecke un-

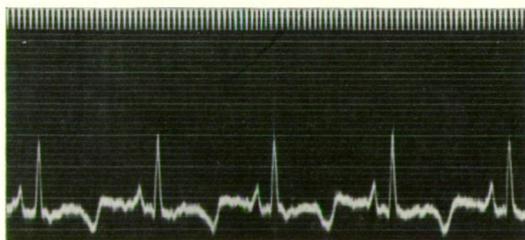


Abb. 6. Katze Nr. 4. In der 4. Woche der Behandlung. T negativ, zugespitzt, tief. Zeitschreibung $\frac{1}{5}$ und $\frac{1}{50}$ Sek.

ternahmen wir tierexperimentelle Untersuchungen. 8 Katzen wurde täglich pro Kilogramm 10 mg Diphen in wässriger Lösung unter die Haut gespritzt, und die Herzaktivität elektrokardiographisch kontrolliert. Von den 8 Versuchstieren verwendeten 2 in der 1. Woche, ohne daß das Elektrokardiogramm irgendwelche Veränderungen gezeigt hätte; 2 blieben am Leben mit negativem Elektrokardiogrammbefund; bei den restlichen 4 Tieren bildeten sich aber im Laufe der 2. bis 3. Woche dieselben Veränderungen aus, welche an unserer Kranken zu beobachten waren. Die T-Zacke wurde negativ, die Herzaktivität wurde bradykard und in einem Falle konnte dieselbe Rhythmusstörung wahrgenommen werden, die bei der Kranken bestand. Nach diesen Feststellungen ist es wohl nicht zu bezweifeln, daß die Herzstörungen

und der Elektrokardiogrammbefund des Kranken der Diphenbehandlung zuzuschreiben sind.

Unsere Beobachtungen sollen einen weiteren Beweis erbringen, daß das Alpha-Dinitrophenol nicht als unschuldiges Mittel zu betrachten ist, zumal es selbst in therapeutischen Dosen Symptome hervorruft, welche auf die Schädigung der Nieren und des Herzmuskels hinweisen. Andererseits aber ist von dem Mittel kein unbedingter Erfolg zu erwarten, da es sich in unserem Falle bei der höchsten therapeutischen Dosis, auf den Grundumsatz und das Körpergewicht als vollkommen wirkungslos erwies.

Literatur.

Anderson, Reed, Emmerson: J. amer. med. Assoc. **101**, 1053 (1933). — Cutting, Mehrrens, Tainter: J. amer. med. Assoc. **101**, 193 (1933). — Massermann, Goldsmith: J. amer. med. Assoc. **102**, 523 (1934). — Pool, Haining: J. amer. med. Assoc. **102**, 1141 (1934). — Rivoire: Presse med. **1934**, No 38. — Tainter, Stockton, Cutting: J. amer. med. Assoc. **101**, 1472 (1933). — Tainter, Word: J. amer. med. Assoc. **102**, 1147 (1934).
