

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymmer, München / A.W. Fischer, Kiel / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin
Schriftwalter:

A. Rühl / A. Pickhan / K. Klare

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D. m. W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Dr. St. RUSZNYÁK, öö. Prof.)
der Kgl. ung. Nikolaus v. Horthy-Universität in Szeged (Ungarn)

Zur Diagnostik und Therapie der chronischen Arsenvergiftung

VON DR. ARTUR HÁMORI

Die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung kann unter Umständen zu den schwer zu lösenden Aufgaben des Arztes gehören. In Gegenden, wo die Arsenvergiftung aus irgendeinem Grunde häufiger vorkommt, bei Fabrikarbeitern, die mit arsenhaltigen Stoffen beschäftigt sind, oder dann, wenn der Kranke längere Zeit hindurch mit einer arsenhaltigen Arznei behandelt worden war und die Gefahr der Überdosierung besteht, wird man eher an eine Vergiftung denken als in unseren Fällen. Es handelte sich hier um einen Kranken bzw. um dessen Familie, die auf einer einsamen Farm lebten, nur Landwirtschaft betrieben, niemals in einem gewerblichen Betrieb beschäftigt waren und auch keinerlei Arznei zu sich genommen hatten.

Wie allgemein bekannt, wird die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung durch die Beschaffenheit des Mittels an sich erschwert. Das farblose, geruch- und geschmacklose Gift kann unbemerkt in den Körper gelangen; wird es dem Organismus längere Zeit hindurch in mehrfach wiederholten, kleinen Mengen einverleibt, dann kann es die verschiedensten klinischen Krankheitsbilder nachahmen. Dies war auch bei unserem Kranken der Fall: Es entwickelte sich das Bild der Leberzirrhose mit allen bezeichnenden Erscheinungen, zu denen sich auch eine Hautveränderung gesellte, die an Poikiloderma erinnerte. Obwohl der Kranke sein Leiden nicht vernachlässigt hatte und sich wiederholt in Krankenhausbehand-

lung befand, ist es verständlich, daß die wahre Ätiologie der Krankheit erst nach längerer Zeit entdeckt werden konnte.

Unser Fall bzw. unsere Fälle haben nicht nur wegen der großen Seltenheit des klinischen Bildes — Arsenleberzirrhose und, wie sich schließlich zeigte, *Leukomelanoderma arsenicalis* — Anspruch auf allgemeines Interesse, sondern bieten

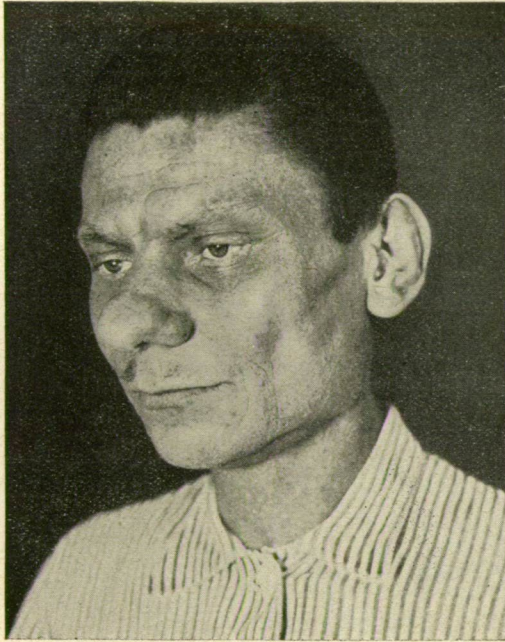


Abb. 1

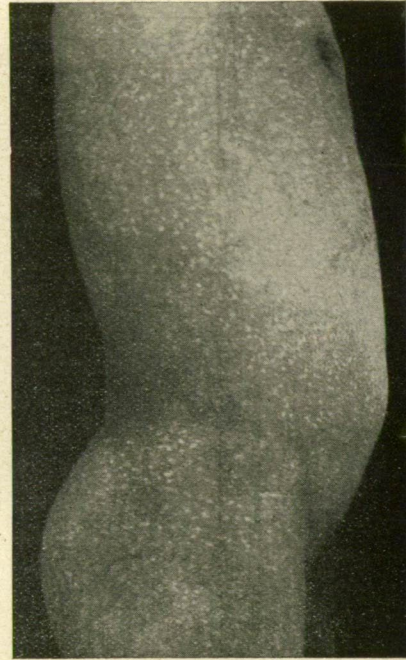


Abb. 2

auch Gelegenheit, diagnostische und therapeutische Fragen zu berühren.

Aus der auf Jahre zurückgreifenden *Vorgeschichte* sei bloß das Wesentliche herausgegriffen. Der 35 Jahre alte Landwirt N. V. wird am 5. VIII. 1940 der Station unserer Klinik überwiesen und gibt an, seit 5 Jahren krank zu sein. Die ersten Anzeichen waren Verdickung der Haut an den Handflächen und den Fußsohlen, Auftreten von Warzen an Händen und Füßen und Brüchigwerden der Fingernägel; später wurden die Haare der Augenbrauen, des Bartes und insbesondere der Achselhöhlen schütter und allmählich begann sich die ganze Haut bräunlich zu verfärben. Im späteren Stadium begann der Bauch an Umfang beträchtlich zuzunehmen, es stellte sich stark schmerzhaftes Spannungsgefühl ein und mitunter steigerten sich die Schmerzen im Bauch so stark, daß der Kranke unfähig war, zu essen. In diesem schweren Zustand gelangte der Kranke in

Krankenhausbehandlung; dort wurde als Ursache der Beschwerden eine starke Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle festgestellt und punktiert. Es entleerten sich 10 Liter Flüssigkeit, welche nicht entzündlichen Ursprungs war. Man stellte die Diagnose „Leberschrumpfung“ und behandelte den Kranken mit *Cremor tartari*, entsprechender Diät und verabreichte ihm wöchentlich je 1 Novuritinjektion, worauf er jeweils mehrere Liter Harn entleerte. Nach der 2 Monate dauernden Behandlung besserte sich der Zustand so weit, daß er das



Abb. 3

Krankenhaus verlassen konnte. Anschließend war Patient vollkommen beschwerdefrei, er war imstande, auch schwere Arbeiten (Graben, Jäten, Mähen usw.) zu verrichten.

Diese Besserung war jedoch nicht von langer Dauer. In mehreren Monaten verschlechterte sich der Zustand abermals und schließlich begab sich der Kranke durchschnittlich jährlich einmal in Krankenhausbehandlung, wo der Aszites entweder durch Punktion oder mit Hilfe diuretischer Mittel behandelt wurde.

Nach der abermaligen, seit einigen Wochen anhaltenden starken Verschlechterung wurde der Kranke im August 1940 der Station unserer Klinik überwiesen. Es bestand vollkommene Appetitlosigkeit, sehr starke Abmagerung, allgemeine Schwäche. Der Bauchumfang hatte wieder stark zugenommen und es kam mehrmals täglich zum Erbrechen.

Die äußerlich sichtbaren Veränderungen erhellen aus den Abb. 1–4. Die Nase ist stark verdickt und von akromegaloider Gestalt; mit Ausnahme der Kopfhare ist der Haarwuchs allenthalben (Augenbrauen, Bart usw.) recht spärlich. Die Haut ist – das Gesicht ausgenommen – überall stark gebräunt, insbesondere am Bauch und in der Gegend der Geni-

talien; am schwächsten verfärbt sind die Extremitäten. Die Hyperpigmentation ist jedoch nicht gleichmäßig verteilt, sondern läßt stecknadelkopf- bis linsengroße, scharf begrenzte helle Flecken erkennen; auf den tiefbraun verfärbten Gebieten ist eine nahezu schwarze Äderung zu sehen. Die Haut ist atrophisch und schuppt sich. An den Handflächen und Fußsohlen besteht beiderseits starke Hyperkeratose mit ziemlich tiefen Furchen. Hand- und Fußrücken weisen warzenartige Hornablagerungen

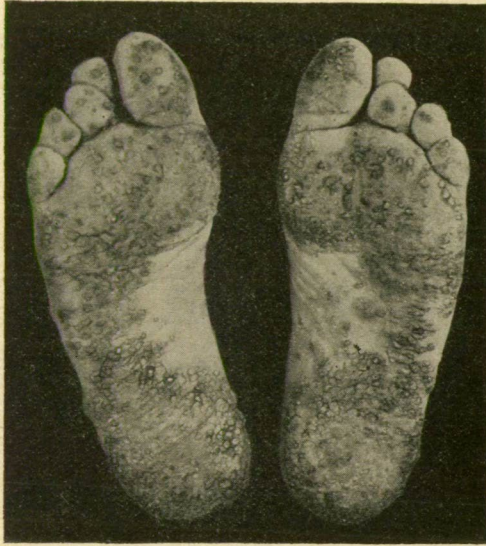


Abb. 4

auf. Zu bemerken ist hier, daß an den Schleimhäuten keine Pigmentflecke zu sehen sind.

Der Bauch ist sehr stark vergrößert und so straff gespannt, daß die Untersuchung mittels Palpation nicht möglich ist; es besteht Fluktuation. Die Probepunktion fördert strohgelbe Flüssigkeit zutage, die positive Rivaltasche Reaktion ergibt, somit als entzündlich bedingt anzusprechen ist. Da es sich bei der abdominalen Flüssigkeit den früheren Befunden gemäß um ein Transsudat gehandelt hatte, darf das Positivwerden der Rivaltaschen Reaktion mit den wiederholten Bauchpunktionen in Zusammenhang gebracht werden. Von seiten der übrigen Organe sind keine wesentlicheren Veränderungen nachweisbar.

Differentialdiagnostisch hatten wir an verschiedene Möglichkeiten zu denken. Das gleichzeitige Vorkommen der Leberzirrhose und Hyperpigmentation erinnerte zunächst an das Krankheitsbild, das HANOT und CHAUFFARD (1) unter dem Namen „Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré“ beschrieben haben und für das das gleichzeitige Auftreten der Leberschrumpfung, der braunen Hautverfärbung und der Zuckerkrankheit bezeichnend ist. Seit RECKLINGHAUSEN (2)

findet diese eigenartige Stoffwechselstörung im deutschen Schrifttum statt der Bezeichnung **Pigmentzirrrose** mehr unter der Benennung **Hämochromatose** Erwähnung.

Die andere Möglichkeit, die ernstlich zu erwägen war, war die Annahme, die **Pigmentstörung** sei **hypophysären Ursprungs**, worauf in erster Linie die akromegaloide Nase hinzuweisen schien. Wie schon aus dem älteren Schrifttum bekannt, kommt es bei Geschwülsten der Hypophyse nicht selten zur braunen Verfärbung der Haut, sodaß **SÉZARY** noch vor Entdeckung des melanophoren Hormons die Möglichkeit des hypophysär bedingten Melanodermas erwähnte. Die Entstehung desselben ist aber heute noch nicht ganz geklärt. An der Hand zweier Fälle nahmen **MARANON**, **RICHET**, **SOURDEL** und **NETTER** (3) an, daß die Bräunung der Haut wahrscheinlich durch die Vermehrung des melanophoren Hormons der Hypophyse verursacht werde. Das melanophore Hormon soll nach der Ansicht dieser Forscher nicht nur die Pigmentverteilung der poikilothermen Tiere regeln, sondern auch in der menschlichen Pathologie eine wichtige Rolle spielen. In Betracht kam ferner noch ein seltenes Krankheitsbild, und zwar die **Neurocrinia pigmentaria** von **ROUSSY** und **MOSINGER**, bei der sich in der Hypophyse ein melaninartiger, brauner Farbstoff anhäuft, der auf dem Nervenwege durch das Infundibulum der Drüse nach dem Hypothalamus weiterwandert. Man kann sich vorstellen, daß der vermehrte Farbstoff hypophysären Ursprungs unter pathologischen Verhältnissen auch in die Haut gelangen kann.

Schließlich mußten wir bei der atypischen Pigmentierung natürlicherweise auch an die **Addisonische Krankheit** denken. Andere Pigmentstörungen — wie sie mitunter bei Pellagra, bei verschiedenen Kachexien, schweren Anämien oder chronischen Enterokolitiden zu sehen sind — kamen unseres Erachtens hier nicht in Betracht.

Zur Klärung der Diagnose führten wir u. a. noch folgende Untersuchungen aus. Die Berlinerblaureaktion intrakutan und an exstirpierten Hautstückchen — da es bei der Pigmentzirrrose zur Vermehrung des eisenhaltigen Farbstoffes kommt —: negatives Ergebnis. Wegen Verdacht auf Hypophysentumor: Augenspiegelung, Gesichtsfeld, Schädelröntgenaufnahme, keinerlei nennenswerte Veränderung. Zum Nachweis der etwaigen Addisonischen Krankheit: Blutdruck, Blutzucker, Zuckerbelastungskurve, Adrenalin-Blutzuckerkurve, Blutnatrium, Blutchlor und Restnitrogen; durchwegs normale Verhältnisse.

Nachdem alle Versuche, unseren Fall in eine der näherstehenden Krankheitsgruppen einzureihen, fehlgeschlagen waren, kam schließlich nur noch der entfernter liegende Zustand in Frage: die chronische Arsenvergiftung. Bei dieser kommt es manchmal vor, daß die ganze Haut mit Ausnahme des Gesichts hyperpigmentiert ist. Damit konnten evtl. die Hyperkeratose, die Leberzirrrose und das Leukomelanoderma auf dieselbe Ätiologie zurückgeführt werden.

Um unsere Annahme zu bekräftigen, suchten wir das Arsen chemisch nachzuweisen und wählten dazu das einfache und rasche Verfahren nach SINGER und FISCHL (4), dessen niedrigster Schwellenwert bei 0,1 γ liegt. Mit Hilfe dieses Verfahrens fanden wir im Harn unseres Kranken je Liter 500 γ Arsen. Aus diesem Befund ließ sich jedoch noch kein endgültiger Schluß ziehen, da auch der Arsengehalt des gesunden Harns — nach CRONER und SELIGMANN (5) —, wahrscheinlich je nach dem Arsengehalt der Nahrung, starken Schwankungen unterworfen ist. Diese können nach BILLETTER und MARFURT (6), BANG (7), SCHWARZ (8), SZÉP (9) je Liter Harn 0–1 mg betragen. Die von uns gefundenen 500 γ bewegen sich demnach noch innerhalb normaler Grenzen.

Bei unseren weiteren Nachforschungen gingen wir davon aus, daß bloß ein geringer Teil des Arsens ausgeschieden worden war und ein großer Teil in den epithelialen Organen abgelagert wurde. Wir untersuchten daher den Arsengehalt der Haare und fanden in 25 mg der Haare 3,5 γ Arsen, d. h. etwa 14 mg^o/. Diese Menge entspricht dem 1500fachen des normalen Wertes, der nach BILLETTER und MARFURT (6) 0,0097 mg^o/o beträgt; ungarische Verfasser geben etwas höhere Werte an: VÁMOSSY und BALOGI (10) 0,015–0,038 mg^o/. SZÉP (9) 0,024–0,108 mg^o/o.

Vor der Entlassung des Kranken wurde diese Untersuchung wiederholt. Das zur Zeit der ersten Untersuchung geschorene Haar war inzwischen wieder nachgewachsen; da während der Zwischenzeit keine Arseneinfuhr stattgefunden hatte, war nunmehr ein geringerer Arsengehalt der Haare zu erwarten. Trotzdem seit der Vergiftung etwa 4 Monate vergangen waren, enthielten die sorgfältiger gereinigten (vgl. SZÉP [9]) Haare bei der 2. Untersuchung noch immer recht viel Arsen: 25 mg gereinigte Haare zeigten einen Arsengehalt von 1 γ , d. s. 4 mg^o/. Da es unter pathologischen Verhältnissen vorkommt, daß sich in den Haaren so gewaltige Mengen Arsen ansammeln, während mit dem Harn verhältnismäßig wenig Arsen ausgeschieden wird, ist es ratsam, gegebenenfalls stets auch den Arsengehalt der Haare zu bestimmen. Dieses Verfahren ist bedeutend einfacher als die mikrochemisch-histologische Untersuchung extirpiertter Hautstückchen und zweckmäßiger als die Bestimmung des Arsengehaltes im Harn.

Da nunmehr die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung gesichert erschien, suchten wir die Quelle der Vergiftung festzustellen. Wir hielten einen Ortsaugenschein in der Behausung des Kranken und untersuchten den Maueranstrich, die Gebrauchsgegenstände, Eßgeschirr, Trinkgefäße usw. Wir entnahmen dem Brunnen eine Wasserprobe und fanden bei der chemischen Untersuchung derselben einen Arsengehalt von 2 mg je Liter Wasser! Die weiteren Nachforschungen ergaben, daß auch die Frau des Kranken und ein im selben Haushalt lebendes verwandtes Mädchen erkrankt waren. Bei den beiden

Familienmitgliedern waren jedoch die Erscheinungen bei weitem nicht so schwer wie bei unserem Kranken, der täglich bis zu 3 Liter des vergifteten Wassers getrunken hatte. Bei dem Mädchen stand die Braunfärbung der Haut, bei der Frau die Hyperkeratose der Handfläche und Fußsohle im Vordergrund.

Somit war der ärztliche Teil der Nachforschungen beendet und es blieb der Polizeibehörde überlassen, festzustellen, auf welche Weise so große Arsenmengen in das Brunnenwasser gelangt waren. Am wahrscheinlichsten scheint es, daß das Arsen einem Zerstäubungsmittel — wie es die Landwirte zum Besprengen der Weinreben und Obstbäume benutzen — entstamme. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Die Arsenmelanose erschien geeignet, um die **Wirkung** der **Vitamin C-** und der **Nebennierenrindenpräparate** — als den beiden Mitteln, mit denen es gelingt, die Addison-Pigmentierung zu beeinflussen — auf die **Hautpigmentstörung** zu studieren. Die Arsenmelanose ist eine sehr hartnäckige Hyperpigmentation. Ausnahmsweise kann die Verfärbung der Haut in wenigen Wochen wieder schwinden, oft bleibt jedoch die dunkle Hautfarbe das ganze Leben lang unverändert bestehen und schwindet auch dann nicht, wenn dem Organismus schon längst kein Arsen mehr zugeführt wird. Im Falle von STAHL (11) blieb die Arsenmelanose 1½ Jahr hindurch vollkommen unverändert, während sie im Falle von WYSS (12) in 9 Monaten geschwunden war. Auch bei unserem Kranken hatte sich die Verfärbung der Haut in den letzten Jahren — trotz wiederholter Krankenhausbehandlung von mehreren Monaten — nicht im geringsten verändert.

In der Klinik hatten wir Gelegenheit, den Mann und das oben erwähnte verwandte Mädchen zu beobachten; wir konnten daher die therapeutische Wirkung des Vitamin C und des Rindenhormons in 2 Fällen beurteilen. Die Art der Behandlung wurde jede 2.—3. Woche geändert, und zwar verabreichten wir die Präparate einzeln oder beide zugleich. Dabei wurden vom Vitamin C täglich 300 bzw. 600 mg, vom „Cortigen“ (Richter) täglich 1 bzw. 2 Ampullen injiziert. Die nahezu 4 Monate dauernde Beobachtung führte zu dem Ergebnis, daß die Pigmentstörung weder durch Vitamin C noch durch Cortigen allein wesentlich beeinflußt werden konnte, während die gleichzeitige Verabreichung der beiden Präparate bei Arsenmelanose bis zu einem gewissen Grade erfolgreich zu sein scheint. An den Extremitäten des Mannes, die am wenigsten verfärbt waren, wurde die Haut bei dieser Behandlung blaß und auch an der Brusthaut vergrößerten sich die hellen Gebiete; die Verfärbung der Bauchhaut und der Genitalgegend blieb jedoch unverändert. Scheinbar wird der Vitamin C-Stoffwechsel durch Cortigen

beeinflußt, wodurch es zur Hemmung der Melaninbildung bzw. zum Abblässen der Haut kommen kann. Zu erwähnen ist noch, daß bei den Kranken kein Vitamin C-Defizit nachzuweisen war und daß die braune Hautfarbe durch die intrakutane Injektion von 300 mg Vitamin C, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, kein Abblässen an der Injektionsstelle hervorrufen konnte.

Da die Behandlung mit Rindenhormon und Vitamin C nicht zu dem gewünschten Ergebnis geführt hatte, versuchten wir auch noch andere therapeutische Verfahren. Da die Haut der Arsenvergifteten an den dem Licht ausgesetzten Stellen keine Verfärbung aufwies, dachten wir, die Hyperpigmentation durch die Quarzlichtbehandlung günstig beeinflussen zu können, doch blieben auch diese Versuche vollkommen erfolglos.

Zusammenfassung. Durch den Genuß vergifteten Trinkwassers kam es bei drei Mitgliedern desselben Haushaltes zur chronischen Arsenvergiftung. Bei dem Haupt der Familie sind infolge reichlichsten Wasserverbrauches die Erscheinungen am schwersten. Als hervorstechendste Symptome sind zu nennen: das gleichzeitige Auftreten von Leberzirrhose, Leukomelanoderma und Hyperkeratose. Als diagnostisches Mittel hat sich die Bestimmung des Arsengehaltes der Kopfhare am besten bewährt. Therapeutisch sind Nebennierenrindenhormon und Vitamin C einzeln wirkungslos, zugleich verabreicht zeigen sie schwache Wirkung auf die Hyperpigmentation. Die Quarzlichtbehandlung der Arsenmelanose erwies sich als erfolglos.

1. HANOT, Rev. Méd. 1882 S. 385; CHAUFFARD, ebenda 1882 S. 390, zit. nach H. EPPINGER, Die Leberkrankheiten. Wien 1937, J. Springer. S. 424. — 2. RECKLINGHAUSEN, Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. 1889 S. 423, zit. nach H. EPPINGER. — 3. G. MARANON, CH. RICHEL, M. SOURDEL u. H. NETTER, Presse méd. 1937 Bd. 45 S. 1883. — 4. E. SINGER u. V. FISCHL, Z. Hyg. usw. 1934 Bd. 116 S. 36. — 5. F. CRONER u. E. SELIGMANN, D. m. W. 1907 S. 995. — 6. O. BILLETER u. E. MARFURT, Helvet. chim. Acta 1923 Bd. 6 S. 780. — 7. I. BANG, Biochem. Z. 1925 Bd. 165 S. 364 u. 377. — 8. L. SCHWARZ, Derm. Wschr. 1932 Bd. 94 S. 577. — 9. Ö. SZÉP, A debreceni Tisza István Tudományos Társaság II. osztályának munkái. 1940 Bd. VII S. 1. — 10. Z. VÁMOSSY u. M. BALOGI, Magy. orv. Arch. 1914 Bd. XV S. 363. — 11. W. STAHL, Derm. Wschr. 1916 Bd. 63 S. 963 u. 1001. — 12. WYSS, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1890 S. 473, zit. nach STAHL.

(Anschr. des Verf.: Szeged [Ungarn]), Medizin. Universitätsklinik)