

Modern arsenikterapi : Ehrlichs "Therapia sterilisans magna"

Santesson, Carl Gustaf,

46 C a Br.



National Library
of Sweden

9

SÄRTRYCK UR HYGIEA 1910.



САНІТНИКЪ РЪ. НУСІЕНА 1910.



Med.
Patol
(M)

ÖFVERSIKT.

Modern arsenikterapi.

Af C. G. Santesson.

Ehrlichs »Therapia sterilisans magna.»

Bland sjukdomar, som ofta med framgång behandlats med arsenik, märkas de svåra anemierna. Huru arseniken därvid verkar, är emellertid oklart. Hos normala individer har man i allmänhet ej funnit någon direkt gynnsam verkan af arsenik på blodet eller blodbildningen — på blodkropp- eller hemoglobinhalt. Små doser, som härvid pröfvats, ha snarare visat sig nedsätta de röda blodkropparnas antal. Den fördelaktiga verkan vid de svåra anemierna kunde ju bero på ett gynnsamt inflytande på den därvid nedsatta ämnesomsättningen i allmänhet eller på en endast vid sjukliga rubbningar framträdande verkan af läkemedlet på de blodbildande organen.

Men här föreligger äfven en annan *möjlighet*, nämligen att arsenikföreningarna vid dessa anemisjukdomar kunde verka på några patogena mikroorganismer. Sådana äro visserligen icke ännu kända såsom orsak till ifrågavarande sjukdomar (perniciös anemi o. d.); men det är icke omöjligt, att de finnas.

Man har i det afseendet fått mycket intressanta analogier från senare år genom undersökningar af Ehrlich öfver inverkan af en del komplicerade organiska arsenikföreningar vid vissa tropiska sjukdomar, som bero på trypanosomer, alltså närma sig malarian. En sådan åkomma är den i Afrika grasserande sömnsjukan. Redan arseniksyrlighet har visat någon verkan vid sådana protozosjukdomar (Laveran). Sedan fann man i *atoxylen* eller paramidofenylarsinsyradt natron $[(\text{NH}_2) \text{C}^6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH}) \text{ONa}]$ ett ännu verksammare medel. Ehrlich har vidare framställt en rad närstående organiska arsenikföreningar och pröfvat dem *dels* beträffande deras giftighet, *dels* rörande deras terapeutiska verkan vid trypanosomsjukdomar hos djur, deras förmåga att bota symtomen samt bringa trypanosomerna att försvinna ur blodet. Bland

andra föreningar undersöktes ytterligare en, som har fått terapeutisk betydelse, nämligen *arsacetin* eller ättiksyradt atoxyl [$\text{CH}^3\text{CO. NH. C}^6\text{H}^4. \text{AsO (OH) ONa}$], som visade sig ännu verksammare än atoxyl.

Studier öfver verkan af arsenikföreningar in vitro visade, att endast sådana ämnen, som innehöllo trevärdig arsenik, t. ex. arseniksyrlighet (arseniktrioxid), direkt dödade trypanosomer, medan femvärdig arsenik, såsom i arseniksyra, icke gjorde detta. Nu äro både atoxyl och arsacetin femvärdiga arsenikföreningar. Deras verkan måste alltså bero på en omvandling inom den levande organismen af femvärdig arsenik till trevärdig. Ehrlich framställde då *paramidofenylarseniktrioxid* [$\text{NH}^2. \text{C}^6\text{H}^4. \text{AsO}$], och denna verkade direkt mycket starkt på trypanosomerna. Denna förening var emellertid allt för giftig för försöksdjuren för att ägna sig till terapeutiska experiment. Genom att i detta ämne införa andra atomgrupper lyckades Ehrlich minska toxiciteten med bibehållande af den trypanosomdödande verkan. En sådan förening är *arsenofenylglycin*, byggdt af 2 symmetriska grupper med trevärdig arsenik [$\text{COONa. CH}^2. \text{NH. C}^6\text{H}^4. \text{As}=\text{As. C}^6\text{H}^4. \text{NH. CH}^2. \text{COO Na}$]. Detta ämne förmådde vid djurexperiment i *en enda* ofarlig dos bota en svår trypanosomåkomma. Det är en sådan behandling, som Ehrlich kallat »*Therapia sterilisans magna*.» En likadan verkan ha äfven vissa färgämnen af fuchsinserien, äfven s. k. trypanrödt.

Vid de till sin etiologi kända protozosjukdomarna verka alltså dessa arsenikföreningar afgjort genom invärtes antiseptik. Det är då icke omöjligt, att de kunna verka på något liknande sätt äfven vid de till sin etiologi ännu okända anemisjukdomarna.

I anslutning till det sagda må äfven nämnas något om atoxylens öde i organismen. Den går till en del oförändrad öfver i urinen, medan återstoden förändras i organismen; det är denna senare del, som är verksam och giftig. I och med en omvandling af atoxyl och produktens fixering i organen framkallas åtskilliga verkningar, som icke tillkomma oorganiska arsenikföreningar. Hos katt har man observerat diverse nervsymtom, hos hund njurblödningar och förändringar i andra inre organ, hos människa bl. a. blindhet. Arsenik har efter ingifvande af atoxyl anträffats särskildt anhopad i centrala nervsystemet hos katt, i andra inre organ hos hund och i ögat hos människa. På dessa ställen har arsenik icke särskildt anträffats efter ingifvande af oorganiska arsenikföreningar. Nämnade iakttagelser hänvisa på en fixering af arsenik

ur atoxyl just i de organ, där verkan mest framträder. Hos människa har efter långvarig intagning af atoxyl observerats symtom af vanlig kronisk arsenikförgiftning, antagligen hän-tydande på, att äfven till någon del oorganisk arsenikförening afspjälkas vid atoxylens sönderdelning i organismen.

Äfven vid sjukdomsfall hos människor har Ehrlich's »Therapia sterilisans magna» realiserats. Härom har Julius Iversen lämnat ett synnerligen intressant meddelande.¹⁾ Det rör »verkan af ett arsenikpreparat (606, Ehrlich) vid febris recurrens.» — Recurrensfebern, som bekant en på infektion med spirochæte Obermeyeri beroende sjukdom, är ett synnerligen lämpligt föremål för experiment af detta slag. Spirochæterna kunna vid anfallen lätt påvisas i blodet, deras försvinnande under inflytande af behandlingen lätt konstateras. Feberkurvan är typisk, förloppet raskt. Det är alltså möjligt att snart komma under fund med, om behandlingen är verksam eller ej.

Iversen har gjort sina försök i S:t Petersburg, där recurrens är vanlig, med ett af Bertheim hos Ehrlich framställt preparat, diklorhydrat af *dioxi-diamido-arsenobensol* [NH^2 . C^6H^4 . $\text{AsO}=\text{AsO}$. C^6H^4 . NH^2]; för bekvämlighetens skull har medlet kallats »arsenobensol». Med detta ämne ha terapeutiska djurförsök, särskildt vid febr. recurrens hos råttor och möss, utförts af Hata med utmärkta resultat — en enda injektion botade sjukdomen. Preparatet är ett ljusgult pulfver, som för att hålla sig förvaras i evakuerade glasrör. Det måste omedelbart före användningen öfverföras i en natriumförening. Af denna användes $\frac{1}{2}$ —2, vanligen 1 proc. lösning, som injicieras i glutäerna i sådan mängd, att dosen blir 5—40 ctgr. Injektionen vållar smärta och en öm infiltration; patienten kan ej sitta på ett par dagar. Under kompression går detta onda snart öfver.

Vid Iversen's behandling af recurrens fingo 8 kontrollpatienter ingen injektion; de företedde 2—3—4 anfall; det är alltså mycket troligt, att de behandlade skulle fått nya anfall, om de ej erhållit insprutningar. Af försiktighet gäfvos först små doser. Dessa botade ej sjukdomen; de så behandlade patienterna visade snarare en ökning af symtomen. Andra fingo sedan 25—40 ctgr., och då framträdde den typiska verkan. Dessa stora doser gäfvos i 52 fall; 37 af dessa behandlades vid första anfallet, 11 vid det andra; i 4 fall gafs medlet intravenöst. Hos alla inträdde kris: temperaturen föll snabbt och spirochæterna voro försvunna ur blodet. Dessför-

¹⁾ Julius Iversen: Münch. med. Wochenschr. 1910, N:o 15.

innan, 3—4 timmar efter insprutningen, iaktogs en »reaktion», lindrig frysning under $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ timme och ytterligare någon stegring af temperaturen. Vanligen 7—14, senast 20 timmar efter insprutningen kom temperaturfallet under stark svettning; temperaturen blef ibland subnormal — dock utan kollaps. Om blodprof togs få timmar efter insprutningen, visade sig spirochæterna däri mindre färgbara än vanligt, och 4—7—10 timmar efter densamma voro de fullständigt försvunna, olika snart i olika fall, men alltid *före* krisen. Efter denna befunno sig patienterna i det hela väl; sömnen var god. Under 2—3 dagar förekommo nya obetydliga temperaturstegringar (till $37,5^{\circ}$ — $38,0^{\circ}$ C.), men utan att spirochæte kunde påvisas i blodet. Patienten var botad.

I 4 fall af de 52 förekommo recidiv; dock kunde blott i ett af dessa spirochæte påvisas. I 2 af recidivfallen funnos vid injektionen ovanligt få spirochæten i blodet. Den bristande effekten berodde sannolikt på, att arsenobensolen ej införts vid den rätta tidpunkten, då mikroorganismerna voro mest mottagliga för dess verkan. I ett fall insprutades 30 ctgr. arsenobensol under fritid mellan första och andra anfallet; sjukdomen afbröts — det väntade andra anfallet kom ej.

Utom de lokala obehagen, hvarom ofvan talats, förekommo inga biverkningar. I ett fall, hos ett synnerligen uselt subjekt — hysterica och alkoholist — synes behandlingen ha befordrat exitus letalis. Hon led af febr. recurrens, fick 30 ctgr. arsenobensol, företedde kris efter 14 timmar; spirochæterna försvunno. 4 dagar senare uppträdde åter feber, bronkopneumoni och nefrit, som 8 dagar efter injektionen ändade hennes lif.

För att undgå den obehagliga lokalverkan gjorde Iversen, som nämndt, i 4 fall insprutning af arsenobensol direkt i blodet i dos af 17—22 ctgr. Den uppvägda dosen löstes i 15 kem. vatten med hjälp af litet natronlut; möjligt öfverskott af lut neutraliserades noga med ättiksyra. Vätskan sattes därefter till $\frac{1}{2}$ liter steril fysiologisk koksaltlösning, som uppvärmdes till 40° C. Insprutningen skedde i den ene kubitalvenen såsom vid koksaltinjektion efter stark blodförlust, vid kolera l. d. Behandlingen medförde icke särskild smärta, ej heller i öfrigt obehagliga biverkningar. Effekten inställde sig omkring 4 timmar tidigare än vid subkutan injektion — först den lilla frysningen, därefter krisen 5 $\frac{1}{2}$ —10 timmar efter ingjutningen i blodet. Albuminuri förekom ej, icke heller recidiv, utan full hälsa inträdde.

Vi stå här inför ett klarare bevis än i något annat fall på *möjligheten af en direkt invärtes antiseptik med ett*

läkemedel — en »*Therapia sterilisans magna*.» Verkan är specifik. En sådan injektion har intet inflytande t. ex. på febern vid en pneumoni. Krisen beror på, att arsenobensolen dödar spirochætena, hvilka, som nämndt, försvinna före krisen.

Iversen påpekar det egendomliga, att recurrensfebern var den första akuta infektionssjukdom, vid hvilken ett levande smittämne upptäcktes såsom sjukdomsorsak — af Obermeyer för omkring 40 år sedan. Nu är recurrens just den sjukdom, vid hvilken det första gången lyckas att hos människa genomföra denna invärtes sterilisering i ett slag. — Ehrlich's »*Therapia sterilisans magna*.»

Af stort intresse, ehuru ännu ej så lysande till sina resultat, äro försöken med sådan terapi vid *syfilis*. Sådana försök ha bl. a. publicerats af den tyske psykiatern Konrad Alt,¹⁾ som från Ehrlich erhållit preparat till pröfning på syfilitiska sinnessjuka, särskildt paralytiker. Han försökte först *arsenofenylglysin* hos 121 sådana syfilitiker. Wassermann's reaktion försvann i 16,6 proc. af de behandlade fallen, minskades i 27,3 proc. Äfven kliniskt inträdde i en del fall hastig, påfallande och långvarig förbättring — särskildt hos 4 unga syfilitiska epileptiker. Behandlingen hade dock rätt afsevärda biverkningar.

Äfven berättar Alt om försök med *arsenobensol*, alltså samma preparat, som Iversen senare använde vid recurrens, och hvarmed Hata fått vackra resultat på med syfilis infekterade kaniner. — Alts försök med detta medel äro ännu få. Han har behandlat 23 fall, mest paralytiker. Wassermann's reaktion försvann i 2 fall, aftog starkt i 2, tydligt i 3. För öfrigt omnämner han försök med arsenobensol, anställda af Schreiber (Magdeburg) i 27 fall af *färsk syfilis* med utmärkt effekt. Schreiber säger sig aldrig ha sett en så snabb och påfallande verkan af någon syfilisbehandling. Sår och slemhinnepapler läkas och försvinna på få dagar. Ett gammalt, tertiärluetiskt bensår, som trotsat långvarig behandling, läktes i det närmaste på 3 veckor — allt efter en insprutning i hvarje fall. De lokala smärtorna gingo vanligen öfver på en dag. »Reaktion» med lindrig feber (högst 38,6° C.) uppträdde, i öfrigt inga biverkningar. Kroppsvikten tilltog och det allmänna tillståndet förbättrades vanligen. Af de 27 behandlade fallen blefvo 4 befriade från Wassermann's reaktion. Om fullständig och varaktig bot ernås, därom är ännu för tidigt att döma, likaså om, huruvida behandlingen

¹⁾ Konrad Alt: Münch. medic. Wocheuschr. 1910, n:o 11.

är så ofarlig, som den enligt de hittills anställda försöken synes vara. Metoden är i alla händelser värd vidare pröfning.

Den invärtes antiseptiken med Ehrlich's arsenikpreparat har både experimentellt och kliniskt gifvit mycket vackra resultat vid trypanosomsjukdomar — alltså åkommor, som bero på smittämnen af animalisk natur — likaså vid recurrens och, såsom det tyckes, äfven vid syfilis, hvilka båda sjukdomar bero på spirochæte-arter. Spirochæte har tidigare uppfattats såsom ett slags bakterie. Nu lutar man emellertid åt att uppfatta äfven dem såsom animaliska mikroorganismer. Såsom norrmannen Ebbel¹⁾ påpekat, har man relativt ofta och snart lyckats finna en specifik medicinsk terapi, ett specifikt läkemedel, mot sjukdomar, förorsakade af *animaliska* smittämnen, däremot icke, trots mycket arbete, mot bakteriesjukdomar, hvilka framkallas af *vegetabiliska* mikroorganismer. Ebbel framhåller, att om man mot en infektionssjukdom finner ett specifikt läkemedel, så talar detta i viss grad för, att sjukdomen beror på ett animaliskt smittämne. De synnerligen lyckade försöken med arsenikbehandling vid recurrens och, i viss grad, vid syfilis, talar alltså för, att spirochætena äro djur, ej växter. Äfven påpekar Ebbel, att om man vid en sjukdom med ännu okänd etiologi — t. ex. pernicios anemi — finner, att något läkemedel, t. ex. arsenikpreparat, är ofta och i viss mån specifikt verksamt, så talar detta för, att man bör söka efter animaliska parasiter såsom denna sjukdoms orsak. —

¹⁾ Ebbel: Nord. med. arkiv. 1908, afd. II, n:r 12.



