

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt
für Psychiatrie (Max Planck-Institut) in München (Prof. Dr. W. SCHOLZ)
und der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg
(Prof. Dr. KURT SCHNEIDER).

Zur pathologischen Anatomie und Klinik der cerebralen Arzneimittelallergose.

Von
GERD HUBER.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. September 1952.)

Mit der immer häufiger werdenden parenteralen Verabreichung von Arzneimitteln ist eine Zunahme der allergischen Reaktionen an der Haut und an den übrigen Organsystemen zu beobachten. Über das Vorkommen von allergischen Reaktionen des Zentralnervensystems nach Seruminjektionen und Arzneimitteln wurde von HANSEN berichtet, der auch die zerebralen Schäden nach Salvarsan mit Hilfe der Allergie (= Andersempfindlichkeit infolge von Antikörperdiathese) erklärt. Die Frage der allergischen oder toxischen Genese der sogenannten „Encephalitis haemorrhagica“ nach Salvarsan ist bis heute nicht endgültig entschieden. Nimmt man mit der Mehrzahl der Autoren eine allergische Genese an, so muß man damit rechnen, daß dasselbe klinische und anatomische Krankheitsbild auch nach anderen Arzneimitteln infolge allergischer Vorgänge auftreten kann. Tatsächlich sind Fälle von hämorrhagischer Encephalitis nach Intoxikation mit Blei, Quecksilber, Schwefel, Veronal und anderen Substanzen hinlänglich bekannt, nicht aber nach therapieüblichen Dosen von Arzneimitteln außer dem Salvarsan. Im folgenden berichten wir über ernste und z. T. letal endende Komplikationen nach Novocain-Behandlung, die nach unserer Ansicht eine allergische Schockreaktion des Zentralnervensystems als Grundlage haben.

Zur Erklärung der im ganzen äußerst seltenen Todesfälle nach Novocain war man, da pathologisch-anatomische Befunde so gut wie vollkommen fehlen, auf theoretische Erwägungen angewiesen. Neben einer direkten toxischen Wirkung des Novocains auf das Zentralnervensystem infolge unbeabsichtigter intravenöser oder intraarterieller (MEYER-BOTHLING) Resorption dachte man an eine rein mechanische Wirkung der Injektion, eine individuelle Überempfindlichkeit im Bereich bestimmter Reflexmechanismen (Tod durch Auslösung des Carotissinusreflexes, SEEGER), und an vom Grenzstrang auf die Medulla übertragene Reflexe und weiter — bei den fast gleichzeitig mit der Injektion

auftrtenden epileptiformen Anfällen — an eine besondere Form der „Reflexepilepsie“ (WAWERSIK und ROHKRÄMER) oder eine komplexe Reaktion nervöser Zentren des Zwischenhirns (NORPOTH). Für unsere Betrachtung scheiden die Todesfälle nach Novocaininjektion im Bereich des Grenzstranges und des Spinalkanals aus, ebenso die im Schrifttum weit überwiegenden Soforttodesfälle, die im Verlauf weniger Minuten nach der Injektion letal enden. Wir richten unser Augenmerk auf die Fälle, bei denen mehr oder weniger schwere, unter Umständen zum Tode führende zerebrale Erscheinungen ähnlich denen der Salvarsanencephalitis noch 24 bis 48 Std nach der Injektion zu beobachten sind.

HARTTUNG berichtet über ein 18jähriges Mädchen, das 50 cm^3 0,5%ige und 50 cm^3 1%ige Novocain-Suprareninlösung subcutan und subfasciculär als Vorbereitung zur Strumektomie erhielt und 5 min nach Beginn der Operation bei engen und reaktionslosen Pupillen und schwacher Atmung bewußtlos wurde. Es kam zu einer Bradykardie, später zu einer Tachykardie (120 Schläge in der Minute), zu Temperaturanstieg, Krämpfen in den Armen, Anisokorie und zu bläulichen Verfärbungen an Rumpf und Extremitäten, die Hautblutungen ähnlich sahen und nach einigen Stunden wieder verschwanden. Nach $1\frac{1}{2}$ Tagen trat der Tod ein.

Bei einem 13jährigen Knaben mit weitgehend gebessertem Tetanus sah HAFFERKORN nach Lokalanästhesie zur Zahnxtraktion mit 5 cm^3 2%iger Novocain-Suprareninlösung sehr bald Unruhe, Kopfschmerzen und nach einigen Stunden gehäuftes Erbrechen, wiederholt tonische Krämpfe, Astereognosie und Apraxie, Anisokorie und Amaurose bei normalem Augenhintergrund. Weiter fiel eine psychische Veränderung auf. Der Junge wurde ablehnend und läppisch, erschien verwirrt und antwortete mit stereotyper Wiederholung einzelner Worte. Nach einigen Tagen kam es zu völliger Wiederherstellung des Sehvermögens und Ausgang in Heilung.

Ein 41jähriger Mann geriet nach HEUSER 1918, 1933 und 1935 jeweils nach einer Novocaininjektion zur Zahnxtraktion in ein 3 Tage anhaltendes Koma mit Krämpfen und (1933) Lähmung des li. Beines. 1935 kam es nach einer erneuten Novocaininjektion wieder zu Bewußtlosigkeit, Krämpfen und einer Dermatitis im Gesicht.

Wenn wir in den angeführten Fällen eine allergische Reaktion des Zentralnervensystems infolge einer Sensibilisierung gegenüber Novocain annehmen, so müssen wir fragen, ob das Novocain auch sonst als Antigen wirksam ist und allergische Erscheinungen von seiten anderer Organsysteme hervorrufen kann. Tatsächlich fehlt es nicht an einschlägigen Beobachtungen.

MARCHAND erwähnt in einer Studie über die Novocainidiosynkrasie einen 40jährigen Mann mit Neigung zu Urticaria nach Genuss von bestimmten Fisch- und Fleischsorten, der 5 Tage nach einer zahnärztlichen Novocaininjektion mit allgemeiner Schwäche und Abgeschlagenheit, starker Anschwellung des Gesichts auf der Seite der Injektion und einem Exanthem am ganzen Körper sowie einem 5 Markstückgroßen roten Fleck an einer Hautstelle, wo die Lösung bei der Injektion hintrüpfelte, erkrankte und bei dem dieselben Erscheinungen nach erneuter Novocaininjektion wieder auftraten. Bei einem 61jährigen Mann mit Neigung zu Ekzemen

zeigte sich nach einer Novocain-Lokalanästhesie unter starkem Jucken und Temperaturanstieg eine Rötung und Schwellung der Haut des Rumpfes bis zum Skrotum. Die allergische Genese wird durch eine positive Intracutanreaktion nach Novocain sichergestellt. — Ganz entsprechende Beobachtungen machten BALOGH, DUBREUIL sowie SIMON u. ADLER, die außer durch die positive Intracutanreaktion auch durch einen positiven PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Versuch die Antigennatur des Novocains nachweisen konnten.

Erfahrungen aus den verschiedenen Fachgebieten lehren, daß in gleicher Weise wie nach Novocain eine Sensibilisierung gegenüber zahlreichen Medikamenten möglich ist. Es ist zu erwarten, daß die allergische Reaktion nach Arzneimitteln wie fast alle übrigen Organsysteme auch einmal das Zentralnervensystem betreffen kann und es überrascht, daß hierher gehörige Beobachtungen bis vor kurzer Zeit fast nur außerhalb unseres Fachgebietes gemacht wurden, ohne in ihrer grundsätzlichen Bedeutung gebührend gewürdigt zu werden. Man findet solche Beobachtungen hier und dort in der ganzen medizinischen Literatur zerstreut.

Über Bewußtlosigkeit und epileptiforme Krämpfe zusammen mit urticariellen Hauterscheinungen nach *Diphtherie-Heilserum* berichtet DULCE, über Hemiplegie und Aphasia im Verlauf einer Serumkrankheit CHARLEUX. Nach *Tetanusserum* kam es zu einem meningitischen Syndrom bzw. einer Plexitis mit Pyramidenzeichen (BOURGIGNON, SCHIPKOWENSKY). Schwere cerebrale Symptome neben Hautexanthem, Anschwellung des Gesichts und Bluteosinophilie wurden von v. HERFF am 28. Tage einer *Luminal*-Medikation in üblichen Dosen beobachtet. Während einer *TB-I-Kur* in geringer Dosierung sah LEMKE ein encephalomeningitisches Bild. Einen Todesfall nach *Perabrodil* nach vorausgegangener Jodbehandlung der Gebärmutter beschrieb JUNGMICHEL. Der autopsisch neben einem Lungenödem festgestellte Gehirnbefund läßt darauf schließen, daß die allergische Reaktion in gleicher Weise wie in der Lunge auch im Zentralnervensystem in Gestalt eines Hirnödems auftrat. Verschiedenen Beobachtungen (H. KRAUS, PLÖTZL u. SCHÜLLER) ist zu entnehmen, daß auch nach *Quecksilber* als cerebrale Allergosen aufzufassende Krankheitsbilder mit dem anatomischen Substrat der Encephalitis haemorrhagica vorkommen. Soweit es sich um Zwischenfälle bei der Therapie der Neurolues handelt, ist die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion des Zentralnervensystems, die bekanntlich auf der toxischen Wirkung des bei brüsker Aufbehandlung mit spirochätoziden Medikamenten in großer Menge freiwerdenden Spirochäten-eiweißes beruht, von der cerebralen Arzneimittelallergose abzugrenzen. — Auf die Frage, ob es auch eine chronische cerebrale Arzneimittelallergose gibt, die unter Umständen monatelang ohne weitere Antigenzufuhr fortbesteht, können wir im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehen.

In einer im Juli 1951 abgeschlossenen Arbeit haben wir auf das Vorkommen von cerebralen Allergosen nach *Antihistaminkörpern* hingewiesen und in einem Fall die allergische Genese durch die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion sichergestellt. Damals faßten wir einen von HIGHSMITH und KLINE mitgeteilten Fall einer akuten Psychose nach *Penicillin* als Penicillinallergose des Zentralnervensystems auf. Inzwischen wurde unsere Annahme, daß auch nach Penicillin allergische Reaktionen des Zentralnervensystems vorkommen, die mehr oder

weniger ausgeprägt sind und unter Umständen tödlich verlaufen können, von pathologisch-anatomischer Seite bestätigt.

BEICKERT u. NOETZEL beobachteten im Verlauf einer posttraumatischen fortgeleiteten Meningitis unter Penicillinbehandlung ein hämorrhagisches Hautexanthem und weiter ein schweres zum Tode führendes cerebrales Krankheitsbild. Autoptisch fand sich ein Hirnödem mit Diapedesisblutungen und Nekrosen. — Gegen die allergische Genese könnte man einwenden, daß vorher schon eine Hirnschädigung bestand und nach intralumbalen Arzneimittelgaben schwere cerebrale Schädigungen vorkommen (BODECHTEL); doch wäre dann nicht der anatomische Befund einer hämorrhagischen Encephalitis zu erwarten.

Bei den im Schrifttum bis heute niedergelegten 78 tödlichen Novocainzwischenfällen wurde das Gehirn anatomisch nicht untersucht, jedenfalls nicht histopathologisch. Der gelegentlich erwähnte makroskopische Befund („Hyperämie des Gehirns und seiner Hämata“ oder „Zeichen eines vermehrten Blutdrucks in den Hirngefäßen“ bei SEEGER; Schwellung des Gehirns bei HARTL, wobei jedoch eine Schädigung des Herzmuskels durch Suprarenin die Todesursache darstellte) läßt es offen, ob dahinter schwere, für den tödlichen Ausgang verantwortliche Gehirnveränderungen verborgen sind, die allein durch die histologische Untersuchung aufzudecken wären.

Wir berichten über einen Fall einer tödlichen offensichtlich auf allergischer Grundlage entstandenen Komplikation nach *Novocain*, die schon nach dem klinischen Bild als cerebral bedingt anzusehen war und in deren histologischem Befund wir das anatomische Substrat einer cerebralen Arzneimittelallergose in Händen haben.

Krankengeschichte: Eine 52jährige, psychisch nie auffällige, vegetativ etwas labile Frau von gracilem Körperbau erkrankte im Februar 1950 mit Anfällen von Asthma bronchiale, das während stationärer Krankenhausbeobachtung im Sommer 1950 bei positiven Hauttesten gegen bestimmte Bakterien und Hausstaub und einem an eosinophilen Zellen reichen Sputum auf eine Sensibilisierung zurückgeführt und neben verschiedenen Medikamenten auch mit Novocainpräparaten behandelt wird. Die Pat. erhält im Juni 10mal je 10 cm³ Melcain und 5mal je 5 cm³ 1%igen Novocain intravenös, im Juli und Anfang August 10mal je 2 cm³ Impletol (= Novocain + Coffein) intravenös. Anfang August wird eine Desensibilisierung mit Paspal eingeleitet. 10 Tage nach der Krankenhausentlassung und Wiederaufnahme der Hausarbeit tritt erneut ein Anfall von Bronchialasthma auf. Der Hausarzt impft zunächst mit Paspal, ohne daß eine Änderung des Zustandbildes eintritt und versucht am folgenden Tag den Anfall durch eine intravenöse Novocaingabe (5 cm³ der 1%igen Lösung aus der handelsüblichen Ampulle in 5 min injiziert) zu kupieren. Nach der Injektion entwickelt sich unter Verstärkung der Atemnot, Schweißausbruch und Gesichtsrötung im Verlauf 1 Std ein delirantes Zustandsbild mit Bewußtseinstrübung, verworrenen sprachlichen Äußerungen, lautem Aufschreien und motorischer Unruhe, in dem die Pat. ihre Umgebung verkennt und offensichtlich auch optisch halluziniert. Während nach einer zweiten, etwa 6 Std später erfolgten Novocaininjektion (in Form von 10 cm³ Melcain) das Zustandbild unverändert blieb, kam es nach einer weiteren, 8 Std nach der zweiten Injektion verabreichten intravenösen Novocaingabe (10 cm³ der 1%igen Lösung) zu einer akuten Exacerbation mit ununterbrochenem tierischem Schreien und Vertiefung

der Bewußtseinstrübung. Im Koma mit nicht mehr reagierenden Pupillen wird die Pat. in der Universitätsnervenklinik aufgenommen, wo trotz aller therapeutischen Maßnahmen unter zunehmender Kreislaufschwäche 40 Std nach Beginn der cerebralen Erscheinungen der Tod eintritt.

Die im gerichtsmedizinischen Institut vorgenommene *Allgemeinsektion* ergibt: Chronische Bronchitis, chronisches interstitielles Lungenemphysem, rechtsseitige Dilatation des Herzens mit Stauung der Leber, Milz und Nieren, Nasenmuschelhypertrophie re., Struma nodosa und Cholelithiasis.

Gehirn (228/50 der Forschungsanstalt): 1570 g schweres in Formol unvollständig fixiertes Gehirn. Die weichen Hämpe sind zart, die Piavenen stark mit Blut gefüllt.



Abb. 1.

Perivasculäres Ödem ohne wesentliche Veränderung der Gefäßwand (links) und perivasculäre Blutung mit Zerstörung der Gefäßwand (rechts) im Hemisphärenmarklager. VAN GIESON-Präparat.

Die Arterien an der Basis sind zartwandig und stark mit Blut gefüllt. Die Hirnwunden sind abgeplattet, die Furchen leicht verstrichen. An den Kleinhirntonsillen und am Uncus hippocampi erkennt man deutliche Druckzeichen. Auf dem Schnitt besteht eine starke Blutfüllung, die besonders im Markweiß hervortritt. Außerdem sieht man dunkelrot bis schwarz gefärbte Blutaustritte, punkt- und streifenförmig, auch sie vorwiegend im Mark mit Bevorzugung der Gegend um die Vorderhörner. Die Hirnhöhlen sind nicht erweitert, ihre Wandungen glatt.

Histologischer Befund: Überall im Großhirn starke Blutfüllung, besonders in den Capillaren der Groß- und Kleinhirnrinde. Die Hyperämie ist auch im Marklager der Großhirnhemisphäre stark ausgeprägt. Die weiße Substanz zeigt ein ausgeprägtes Ödem mit perivasculären Höfen, Auflockerung und hochgradiger seröser Durchtränkung der Grundsubstanz (Abb. 1) sowie Gliaaktivierung in der Umgebung der Gefäße. Vielerorts sind die VIRCHOW-ROBINSchen Räume mit einem eiweißreichen, sich im VAN GIESON-Bild gelb anfärbenden Exsudat gefüllt. Im Hemisphärenmark zahlreiche Ringwallherde mit geronnenen Plasmaaustritten, kranzförmiger Gliazellwucherung (Abb. 2) und zum Teil auch Blutung, so daß das Vollbild der Kugelschalenblutung entsteht. Daneben trifft man hier und da im Mark auch geschlossene zeldichte Herdchen aus gewucherter Glia, die als Glia-knotchen imponieren und manchmal eine Capillare oder Präcapillare im Zentrum

erkennen lassen. Weniger oft in der Rinde und paraventrikulär Diapedesisblutungen mit fibrinoider Verquellung oder Nekrose der Wand. Die Ganglienzellen sind gut erhalten, insbesondere finden sich keine ischämischen oder homogenisierenden Ganglienzellveränderungen oder Ganglienzellausfälle. Den Kugelschalenblutungen und den noch häufigeren perivaskulären Plasmaaustritten entsprechen im Markscheidenpräparat überall in der weißen Substanz verstreute, mikroskopische Entmarkungsherde von ziemlich scharfer Begrenzung und mit nicht sehr aufdringlichen Zeichen von Markscheidenerfall (Abb. 3). Die Gliazellen der Großhirnmarklager sind generell inaktiv; die Oligodendroglia und eine Reihe von Astrocyten weisen eher regressive Veränderungen (Schwellung und Amöboidose) auf. Nur in Ver-

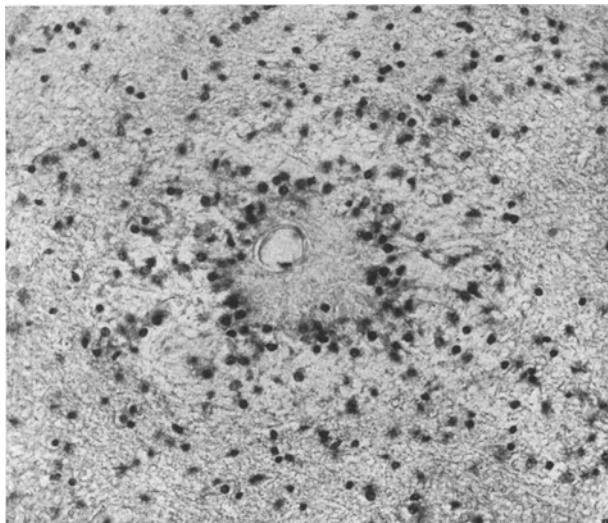


Abb. 2. Spontangerinnender pericapillärer Plasmaaustritt mit randständiger Gliareaktion und kranzförmiger ödematischer Gewebsauflockerung im Hemisphärenmark. NISSL-Präparat.

bindung mit den perivasculären Flüssigkeits- und Blutaustreten treten proliferative Erscheinungen auf. Im Gegensatz dazu ist das gliose Gewebe in den Kleinhirnmarklagern kaum verändert. Fettige Abbaustoffe sind auch in den veränderten Gewebspartien nicht nachweisbar, zur Gliafaserbildung ist es nirgends gekommen. Blutungen und perivasculär betonte Gewebsauflockerungen lassen sich mikroskopisch auch in Brücke und Stammganglien (Striatum und Pallidum) mehr oder minder zahlreich auffinden.

Neben einem *Ödem der weißen Substanz* finden wir also in den perivasculären *Gliaknötchen*, den *Ringwallherden* mit kranzförmiger Gliazellwucherung um ein nekrotisches Zentrum und den *Kugelschalenblutungen* über das ganze Gehirn ausgebreitete Phänomene, die nach SCHOLZ sämtlich auf einer Schrankenstörung mit Austritt einer eiweißreichen Flüssigkeit beruhen und in gleicher Weise beim Salvarsanschaden des Gehirns beobachtet werden. Das Fehlen von Hypoxydoseschäden in der grauen Substanz und die Beschränkung des Ödems auf

die weiße Substanz mit Zerfallserscheinungen an den Markscheiden weist nach den von SCHOLZ aufgezeigten Verhaltensweisen darauf hin, daß hämodynamische Faktoren bei der Ödementstehung in den Hintergrund treten und lokale Endothelschäden in erster Linie dafür verantwortlich zu machen sind. In wieweit eine Allergie vorliegt, läßt sich vom Morphologischen her nicht entscheiden, dafür ist die Heranziehung klinischer Gesichtspunkte notwendig. Es läßt sich jedoch sagen, daß der histologische Befund den Veränderungen im Gewebe nicht widerspricht, die man bei allergischen Reaktionen zu erheben pflegt.



Abb. 3. Multiple kleine Entmarkungen im Bereich seröser und plasmatischer Flüssigkeitsaustritte aus kleinen Gefäßen des Hemisphärenmarkes. Markscheidenpräparat.

Besprechung der Befunde.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf des Falles berechtigen uns, in der autoptisch nachgewiesenen hämorrhagischen Pseudoencephalitis das anatomische Substrat eines *cerebralen Novocainschadens* zu erblicken. In unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit einer intravenösen Novovaininjektion trat ein schweres cerebrales Krankheitsbild auf, das nach einer weiteren 14 Std später vorgenommenen Novocaininjektion eine Exacerbation erfuhr und binnen 40 Std einen tödlichen Ausgang nahm. Wie bei der Salvarsanencephalitis stehen wir auch hier vor der Frage: handelt es sich um eine *toxische*, nur durch im Arzneimittel selbst gelegene Faktoren bedingte Schädigung oder liegt eine *allergische* Reaktion des Gehirns vor?

Als gewichtiger Einwand gegen die allergische Genese des cerebralen Novocainschadens läßt sich geltend machen, daß es ebenso wie nach genügend großen Salvarsanmengen bei einer Novocainvergiftung, also

einer Überdosierung des Medikaments, zu einem ähnlichen klinischen Bild kommen kann, wie bei unserer Patientin und den eingangs referierten und als allergische cerebrale Reaktion auf Novocain aufgefaßten Fällen (HALLE, ADLER u. SANDOR, DIAMANT). Während nun das morphologische Bild der Salvarsanvergiftung in Gestalt einer „Encephalitis haemorrhagica“ bei in der Frühzeit der Salvarsantherapie mit letalen Dosen behandelten Fällen nachgewiesen wurde (siehe bei MERTENS u. ANTZ), ist über das anatomische Substrat der Novocainvergiftung nichts bekannt (CANUYT, SEEGER u. a.). Man kann aber annehmen, daß hohe Novocaindosen entsprechend dem Cocain ein Hirnödem und wohl auch das Bild einer hämorrhagischen Encephalitis erzeugen können. Die bei unserer Patientin angewandte Novocaindosis (5 cm^3 der 1%igen Lösung) war nun nach den neuesten Erfahrungen mit der intravenösen Novocaintherapie, die in den letzten Jahren eine starke Ausweitung erfuhr und für die in einer Broschüre der Herstellerfirma aus dem Jahre 1949 bereits 96 Indikationen angegeben werden, keineswegs zu hoch. So wurden nach ZANDER intravenöse Injektionen von 5 cm^3 2%iger Novocainlösung, nach KOOREMAN u. DEN OTTER von $5\text{--}10 \text{ cm}^3$ 1%iger Novocainlösung, die nach $\frac{1}{2}$ Std (!) wiederholt werden können, gut vertragen. Zahlreiche andere Autoren sahen bei intravenösen Gaben von $5\text{--}20 \text{ cm}^3$ keine Zwischenfälle (HOLZSCHMIDT, HEIDRICH, JENNING, LAMPEN, HIBLER, ALTHOFF). Nach KRAUCHER kann besonders im Status asthmaticus die Dosis ohne Bedenken bis 10 cm^3 erhöht, und eine zweite oder dritte Injektion am gleichen Tage ohne Nachteile gegeben werden. Er sah bei 11000 Injektionen (GRAUBARD u. PETERSON bei 2000) keinen Zwischenfall, was ihm die „absolute Gefahrlosigkeit“ der Methode beweist. Nach ALTHOFF ist eine Einwirkung therapeutisch üblicher intravenöser Novocaindosen auf das Zentralnervensystem mit klinischen Methoden nicht erkennbar. Die Seltenheit von schweren Komplikationen nach intravenösen Novocaininjektionen spricht nicht gegen, eher für die allergische Genese unseres Falles. Lebensbedrohliche, auf allergischer Grundlage entstehende Komplikationen nach Arzneimitteln sind auch sonst ungemein selten. Auf 110000 Seruminktionen kommen nach PFAUNDLER 3 Todesfälle (als „Sofortreaktion“ bei kindlicher Diphtherie), auf 2 Mill. Seruminktionen nach BRUCE 11 letal endende allergische Komplikationen.

Für die allergische Genese läßt sich anführen: 1. der einfache klinische Tatbestand, daß bei der Patientin nach einer intravenösen Novocaininjektion, wie sie zuvor in der gleichen Menge und Konzentration ebenfalls während eines Asthmaanfalles appliziert gut vertragen wurde, eine schwere letal endende cerebrale Störung auftritt. 2. Die anaphylaktische Reaktion erfolgte innerhalb eines Zeitraumes nach der Erstinjektion von Tierserum als sogenannte „sofortige Reaktion“ auftreten, nämlich

zwischen dem 10. Tag und dem 3. Monat. Die allergische Reaktion des sensibilisierten Organismus braucht dabei nicht nach der zweiten, sie kann auch erst nach einer wiederholten Injektion des Antigens in Erscheinung treten. In unserem Falle waren 15 Injektionen in den ersten 10 Tagen, 10 in der 4. bis 6. Woche nach der Erstinjektion, also innerhalb des kritischen Zeitraums, schadlos vertragen worden, und erst auf die 26. Injektion erfolgte der eruptiv beginnende und foudroyant verlaufende tödliche anaphylaktische Schock. Wie in unserem Falle ist es auch sonst oft völlig unbekannt, unter welchen akzessorischen Bedingungen die Sensibilisierung manifest wird, nachdem das Antigen lange Zeit störungsfrei vertragen wurde. Ob bei unserer Patientin die vorausgegangene zweimalige Impfung mit dem polyvalenten Antigemisch Paspat einen zusätzlich begünstigenden Faktor beim Auftreten der allergischen Reaktion darstellte, muß offen bleiben.

Der Unterschied des klinischen Verlaufs gegenüber der Salvarsanencephalitis, bei der ziemlich regelmäßig nach leichten Prodromalscheinungen erst 1—3 Tage nach der Injektion schwere cerebrale Symptome auftreten, könnte mit der verschiedenen pharmakologischen Eigenpotenz der Medikamente zusammenhängen: Das Salvarsan wird sehr langsam innerhalb von Wochen ausgeschieden, das Novocain hingegen in kurzer Zeit (20 min) restlos abgebaut.

3. Es bestand bei der vegetativ labilen Patientin ein Bronchialasthma, das selbst auf eine Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen zurückzuführen war (wie die positiven Hautteste zeigen), also eine besondere Neigung zu allergischen Reaktionen, eine allergische Diathese. 4. Es wurden nach Novocain allergische Erscheinungen an den übrigen Organen, insbesondere an der Haut beobachtet, wodurch sich das Medikament als antigenfähiger Stoff erwies (siehe oben). Nach allem zweifeln wir nicht daran, daß sich unser Fall nicht durch eine einfache toxische Wirkung des Novocains, sondern nur durch eine Sensibilisierung, eine erworbene besondere Reaktionsbereitschaft gegenüber dem Novocain auf dem Boden einer Allergie erklären läßt. Dabei kommt der pharmakologisch-toxischen Eigenpotenz des Novocains hinsichtlich der Organwahl der allergischen Reaktion sicher eine wichtige Bedeutung zu. Man muß eine *besondere Affinität des Novocains zum Zentralnervensystem* annehmen, wie wir es bei der Besprechung cerebraler Störungen nach Antihistaminkörpern auch für diese, auffallenderweise chemisch und auch pharmakologisch nahe verwandte Stoffgruppe (HAAS), getan haben.

Ein gerichtsarztliches Gutachten in unserem Fall mußte ebenso wie bei den tödlichen anaphylaktischen Reaktionen nach Tierseruminjektionen zu der Feststellung kommen, daß es sich um einen weder vermeidbaren noch voraussehbaren, äußerst seltenen und wesentlich durch die Konstitution der Pat. bedingten Zwischenfall handelt, und ein unsachgemäßes oder fahrlässiges Verhalten des Arztes nicht vorliegt. Angesichts der zunehmenden parenteralen Arzneimittelverwendung und der damit verbundenen vermehrten Gefahr einer Sensibilisierung, die ja oft erst Jahre nach Neueinführung eines Medikaments manifest wird, erscheint uns

jedoch eine kritischere Indikationstellung und eine erhöhte Beachtung des ärztlichen „primum nil nocere“ dringend notwendig. Sicherlich ist die Gefahr, an einer Diphtherie zu sterben, ungleich größer als die einer tödlichen allergischen Komplikation nach Diphtherieheilserum, jedoch gilt das gleiche nicht ohne weiteres für die intravenöse Novocaintherapie des Asthmaanfalls oder für die Penicillintherapie jedes banalen Infektes und manche andere parenterale und auch orale Arzneimittelanwendungen. Bei Pat. mit einer aus der Anamnese sich ergebendenen allergischen Reaktionsbereitschaft ist immer besondere Vorsicht am Platze. Man muß wissen, daß hier für gewöhnlich harmlose und segensreiche Arzneimittel höchst differente und schädliche, unter Umständen lebensbedrohliche Wirkungen haben können. Falls doch Komplikationen auftreten, gilt es sie in ihrer Ursache zu erkennen und sie nicht etwa durch erneute Antigenzufuhr, wie es bei unserer Pat. geschah, ungünstig zu beeinflussen.

Wie wir sahen, können nach Tierseruminjektionen und Arzneimitteln auftretende allergische Komplikationen auch das Zentralnervensystem betreffen. Hierher gehören außer dem schon lange bekannten Salvarsanschaden des Gehirns die cerebralen Arzneimittelallergosen nach Novocain und nach Penicillin, deren anatomisches Substrat in Gestalt einer hämorrhagischen Pseudoencephalitis nachgewiesen wurde. Ihr anatomisches Bild entspricht also dem der ebenfalls allergisch bedingten cerebralen Schäden nach Injektion artfremden Serums (ROGER u. PAILLAS), wobei *alle Übergänge vom einfachen Hirnödem*, das man sich den in Heilung ausgehenden cerebralen Allergosen zugrunde liegend denken muß, bis zur ausgeprägten hämorrhagischen Pseudoencephalitis vorkommen. Der letzte Beweis der allergischen Genese dieser Arzneimittelschädigungen und ihrer morphologischen Veränderungen im Gehirn wäre freilich erst erbracht, wenn eine positive PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion mit dem zu Lebzeiten abgenommenen Blutserum des Patienten angestellt worden wäre (die Hautproben sind wegen der Gefahr für den Patienten nicht durchführbar), wie es bei einer von uns mitgeteilten in Heilung ausgehenden Antihistaminkörperpsychose gelang. Der anatomische Befund der serösen Entzündung oder der hämorrhagischen Encephalitis an sich ist zwar völlig unspezifisch und kann die Allergie niemals beweisen, was vor kurzem PETERS betonte. Aber selbst wenn wir berücksichtigen, daß das Gehirn auf die verschiedenartigsten Noxen mit denselben morphologischen Veränderungen reagiert, erblicken wir doch in der Tatsache, daß außer artfremdem Serum und dem Salvarsan das ganz andersartige Novocain in üblichen therapeutischen Dosen eine Encephalitis haemorrhagica erzeugen kann, einen weiteren Hinweis für die allergische Grundlage des cerebralen Krankheitsgeschehens. Die klinischen Daten lassen uns in den angeführten Fällen das gemeinsame pathogenetische Prinzip der allergischen cerebralen Reaktion nach Arzneimitteln erkennen. Wir zweifeln nicht daran, daß solche cerebralen Arzneimittelallergosen auch nach anderen Medikamenten, insbesondere bei parenteraler Applikationsweise, vorkommen können. Der Verdacht auf eine cerebrale

Allergose muß auftauchen, wenn nach *therapieüblichen Gaben* eines Arzneimittels, das in derselben Dosierung *zuvor schadlos vertragen* wurde, sofort oder nach Stunden bis Tage anhaltenden Prodromalerscheinungen schwere cerebrale Symptome auftreten, und zwar *innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nach der ersten Verabreichung* des Medikamentes (6 Tage bis 6 Monate).

Mit HANSEN führen wir jede allergische Reaktion auf ein an 2 Reaktionskomponenten gebundenes humoral-celluläres Geschehen infolge *individuell erworbener Sensibilisierung* zurück. Bei allergischen Störungen, die schon nach der scheinbar ersten Berührung mit einem Medikament auftreten, muß man die vielfältigen Möglichkeiten einer unbemerkten Antigenexposition berücksichtigen (z. B. Inhalation von Pferdeschuppen und Genuß von Pferdefleisch bei der allergischen Schockreaktion nach Erstinjektion von Pferdeserum). Auch die Beobachtung, daß die Salvarsanencephalitis schon nach der ersten Injektion auftreten kann, spricht nicht gegen die allergische Genese, da die Sensibilisierung schon nach Inhalation von Salvarsanstäubchen beim Öffnen einer Ampulle erfolgen kann.

Oft werden sich während des akuten Zustandsbildes *auch an den übrigen Organen* (Haut, Augen, Leber, Respirations- und Magen-Darmtrakt, Knochenmark) Veränderungen feststellen lassen, die als *allergische Schockfragmente* bekannt sind. Weiter ist in der Vorgeschichte in den meisten Fällen bei einer fast immer vorhandenen Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems eine *allergische Belastung* nachzuweisen, eine abnorm gesteigerte Sensibilisierbarkeit gegenüber körperfremden Substanzen (Eiweiß- und Nichteiweißstoffe), die sich früher schon in allergischen Krankheiten oder Störungen (wie Urtikaria, allergisches Exanthem und Ekzem, Bronchialasthma, Heuschnupfen, Serumkrankheit) äußerte. Sofern man nur daran denkt, wird man die cerebralen Arzneimittelallergosen künftig häufiger als bisher beobachten und dann auch ihre allergische Genese durch den passiven Anaphylaxieversuch nach PRAUSNITZ-KÜSTNER sicherstellen können. Durch den positiven Ausfall dieser beweiskräftigen Probe bei vorliegendem anatomischem Befund wäre das letzte Glied in der Kausalkette geschlossen und das Vorkommen einer allergisch bedingten „serösen Entzündung“ im Gehirn verifiziert, nachdem ihr Auftreten am peripheren Nerven und Rückenmark wahrscheinlich (BANNWAHRT, EDERLE, TELLENBACH), jedoch ebenfalls nicht in entsprechender Klinik und Morphologie verbindender Weise gesichert ist.

Zusammenfassung.

Es wird über ein akutes letal endendes cerebrales Krankheitsbild nach einer therapieüblichen intravenösen Novocaingabe berichtet. Als anatomisches Substrat wird ein ausgeprägtes Ödem der weißen Substanz mit zahlreichen Gliaknötchen, Ringwallherden und Kugelschalenblutungen festgestellt und unter Berücksichtigung der Klinik als Ausdruck

einer (allergisch bedingten) „serösen Entzündung“ des Zentralnervensystems aufgefaßt. Es wird auf das gemeinsame pathogenetische Prinzip der allergischen cerebralen Reaktion nach Arzneimitteln hingewiesen, die unter klinisch verschiedenenartigen und oft letalen Verlaufsformen in gleicher Weise nach Tierserum, Salvarsan, Novocain, Antihistaminkörpern, Penicillin und anderen Arzneimitteln auftreten kann und als deren patho-physiologische bzw. morphologische Grundlage alle Übergänge von einfachem Hirnödem bis zur ausgeprägten hämorrhagischen Pseudoencephalitis beobachtet werden. Das Vorkommen einer allergisch bedingten „serösen Entzündung“ im Gehirn kann nur durch Heranziehung klinischer Daten wahrscheinlich gemacht und durch eine positive PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Probe verifiziert werden.

Literatur.

- ADLER, P., u. G. SANDOR: Schweiz. med. Wschr. **77**, 413 (1947). — ALTHOFF: Die therapeutische Novocainanwendung in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1947. — BEICKERT, P., u. H. NOETZEL: Klin. Wschr. **30**, 37 (1952). — CANUYT, G.: Zit. nach Zbl. f. d. ges. Neurologie u. Psych. **101**, 620. — DIAMANT, H.: Ztschr. f. Laryngologie **28**, 345 (1949). — DULCE, H. J.: Dtsch. med. Wschr. **76**, 376 (1951). EDERLE, W.: Allergie und Nervensystem. Stuttgart 1947. — GRAUBARD, D. J., u. M. C. PETERSON: Zit. nach Kongreßzentralbl. f. d. ges. innere Med. **128**, 350 (1951). — GREIBER, M. F.: Amer. J. Psychiatry **104**, 306 (1947). — HAAS, H.: Histamine und Antihistamine. Aulendorf 1951. — HAERKORN, M.: Dtsch. med. Wschr. **60**, 439 (1944). — HALLE: Arch. Ohrenheilk. **133**, 297 (1932). — HANSEN, K.: Allergie. Ein Lehrbuch, 2. Aufl. Leipzig 1943. — HARTUNG, H.: Zbl. Chir. **6**, 186 (1922). — HEIDRICH, R.: Ther. Gegenw. **88**, 141 (1949). — HERFF, D. v.: Die klinische Bedeutung der Arzneimittel als Antigene. Leipzig 1937. — HIBLER, N.: Mschr. f. Ohrenheilk. **82**, 441 (1948). — HOLTSCHMIDT, J.: Med. Klinik **45**, 299 (1950). — JUNGMICHEL, G.: Münch. med. Wschr. **87**, 393 (1940). — KOOREMAN, P. J., u. G. DEN OTTER: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **128**, 3 (1951). — KRAUCHER, G. K.: Die intravenöse Anwendung der Lokalanästhetica in der inneren Medizin. Wien 1951. — LEMKE, R.: Dtsch. med. Wschr. **75**, 867 (1950). — MARCHANT, R.: Rev. belge. Stomat. **36**, 38 (1939). — MERTENS, H. G., u. H. ANTZ: Dtsch. Z. Nervenheilk. **161**, 135 (1949). — MEYER-BOTHLING, H. J.: Z. Laryngologie usw. **1**, 60 (1948). — NORPOTH, H.: Ärztl. Wschr. **5**, 369 (1950). — PETERS, G.: Der Nervenarzt **18**, 66 (1947). — PLÖTZL, O., u. A. SCHÜLLER: Z. Neur. **3**, 139 (1910). — ROHKRAMER, H., u. F. WAWERSIK: Dtsch. med. Wschr. **75**, 1625 (1950). SCHIPKOWENSKY, N.: Arch. f. Psychiatr. **106**, 779 (1937). — SCHOLZ, W.: Arch. f. Psychiatr. **181**, 621 (1949). — SEEGER, TH.: Arch. Ohrenheilk. **132**, 49 (1932). — SIMON, N., u. P. ADLER: Dermatologica **98**, 157 (1949). — TELLENBACH, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **163**, 40 (1949).