Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Neosalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan und Silbersalvarsan durch die Niere und die Beziehungen zur „Depotwirkung“.

Von

Dr. med. Eugen Bernstein.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. K. Herxheimer] und der chemischen Abteilung [Vorstand: Prof. Dr. A. Binz] des Georg Speyer-Hauses [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kolle].)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Februar 1921.)

Nachdem Paul Ehrlich das Salvarsan in die Syphilistherapie eingeführt hatte, richteten sich naturgemäß die Bestrebungen darauf, das Salvarsan in chemischer und biologischer Beziehung zu verbessern. Insbesondere kamen hierbei diejenigen Eigenschaften des Salvarsans, die für den Praktiker unbequem waren, nämlich das umständliche Lösungsverfahren und die Unbeständigkeit der gelösten Verbindungen an der Luft in Frage. Sowohl das Neosalvarsan wie das Salvarsannatrium erfüllten die ersten Forderungen nur teilweise. Auch auf die Verbesserung des chemotherapeutischen Index waren die Bestrebungen gerichtet. Die von W. Kolle neuerdings eingeführten Präparate, das Silbersalvarsan und Sulfoxylatsalvarsan bedeuten eine weitere Etappe auf diesem Weg.

Zu den aktuellsten Fragen der Anwendung der einzelnen Präparate gehört meines Erachtens die sogenannte „Indikationsdifferenzierung“ derselben. Das erstrebenswerte Ziel bei der Behandlung der primären und der sekundären Lues ist die Darstellung eines Mittels, das die Treponemen rasch wegfegt. Dagegen wird man für die Nachbehandlung der Lues sowie für die Therapie syphilitischer Veränderungen der inneren Organe, wo es kaum gelingen dürfte, die im schlecht durchbluteten Gewebe versteckten Erreger mit einem Schläge abzutöten, nach treponemociden Medikamenten zu suchen haben, die nicht nur kurze Zeit in den Säften des infizierten Organismus in wirksamer Form enthalten sind, bei welchen vielmehr der Körper womöglich längere Zeit hindurch unter dem Einflusse des Präparates in milderer Form gehalten wird. Dies kann dadurch erzielt werden, daß ein Arsenobenzol-

derivat in Depots, ähnlich wie bei der Quecksilbertherapie, abgelagert wird, aus denen es dauernd in den Kreislauf übergeht. Das Setzen von intramuskulären Depots hat aber, wie es im Anfang der Salvarsanära üblich war, wie auch aus der Quecksilber-Depotbehandlung bekannt ist, neben großen Vorteilen auch erhebliche Nachteile. Die Resorption ist oft ungenügend, die Depots erfahren Abkapselungen durch entzündliche Vorgänge, wodurch nicht selten eine verzögerte oder schubweise und unregelmäßige Resorption bedingt wird.

Zwar wurde infolge der der intramuskulären Injektionsweise anhaftenden Mängel (Infiltrate, Nekrosen) diese Anwendungsart verlassen, es muß jedoch zugegeben werden, daß dieses Verfahren hinsichtlich der therapeutischen Wirkung der intravenösen Applikationsweise, infolge der langsamen Elimination des Präparates aus dem Körper, vielfach als überlegen betrachtet wird. Man suchte daher bei der intravenösen Injektion beschleunigte Ausscheidung durch multiple Salvarsaninjektionen zu ersetzen. Andererseits konnte jedoch durch die Arbeiten vieler Autoren festgestellt werden, daß auch bei intravenöser Anwendung Salvarsandepots in der Leber, Milz, Niere, Lunge, Herz, Knochen, Muskeln, Gehirn usw. gesetzt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte wurden die neuen Arsenobenzolpräparate, das Silbersalvarsan und Sulfoxylat neben dem Neosalvarsan in den Kreis der Untersuchung gezogen, um zu sehen, ob sich aus den Ausscheidungskurven Anhaltspunkte für eine Gesetzmäßigkeit der im Vergleich mit dem Neosalvarsan gesteigerten Wirkung dieser Präparate ergeben. Es ließ sich z. B. auf diese Weise feststellen, ob die rasche oder langsame oder nachhaltige Wirkung eines Präparates mit den Ausscheidungs- bzw. mit dem damit im Zusammenhang stehenden Kreisen des Präparates in Blut und Körpersäften in Beziehung steht. Außerdem bot aber die vergleichende Untersuchung der Arsenausscheidung bei mehreren gleichartig behandelten Patienten eine erwünschte Gelegenheit für die vergleichende Prüfung der Nierenfunktion, denn wir wissen ja, daß die Niere als geschädigtes Organ in vielen Publikationen über Salvarsan eine besondere Rolle spielt.

Durch die Arbeiten zahlreicher Autoren (Literatur siehe bei Meirowsky und Kretschmer, Ergebnisse der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 3. Jg. 1914, S. 533) wurde gezeigt, daß die Arsenobenzol-derivate den Körper, dem sie intravenös oder intramuskulär einverleibt wurden, vor allen Dingen durch die Niere, weiterhin aber auch noch durch die Haut, den Darm, Galle, Speichel usw. mehr oder weniger rasch verlassen. Um die Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen Salvarsanpräparate und damit eventuell ihre Depotwirkung exakterweise analysieren zu können, mußte es daher eigent-

lich wünschenswert sein, alle in Betracht kommenden Ex- und Sekrete in möglichst geringen, regelmäßigen Zeitabständen einer genauen chemischen Untersuchung auf ihren Arsengehalt zu unterziehen. Da dies aber praktisch nicht durchführbar ist, beschränkte ich mich darauf, lediglich den Verlauf der Arsenausscheidung mit dem Urin zu verfolgen und aus derart erhaltenen Ausscheidungskurven auf das Verhalten der Salvarsanpräparate im Organismus und die Schnelligkeit, mit der sie denselben verlassen, Schlüsse zu ziehen.

Während sich bisher die Autoren darauf beschränkten, die Ausscheidung des Salvarsans in der Tagesmenge des Urins zu untersuchen, schien es mir zur Klärung des Problems von Wichtigkeit, in relativ ganz kurzen Zeitabständen (3 Stunden) quantitativ die ausgeschiedene Arsenmenge festzustellen¹⁾.

Der zu untersuchende Urin wurde zur Trockene eingedampft und die organische Substanz nach dem Verfahren von Lockemann²⁾ durch Schmelzen mit einem Gemisch von Kalium- und Natriumnitrat zerstört. Die Bestimmung des Arsens geschah nach der kolorimetrischen Methode von Smith³⁾, die in der von Beck und Merres⁴⁾ beschriebenen Weise ausgeführt wurde. Nach diesem Verfahren wird das zu bestimmende Arsen, das in mineralisierter Form vorliegen muß, mit Zink- und Schwefelsäure in Arsenwasserstoff übergeführt und dieser auf einen Streifen von Quecksilberbromid absorbiert. Hierbei entsteht eine orangefarbene Additionsverbindung von Arsenwasserstoff und Quecksilberbromid, die den Streifen (s. S. 58) auf eine gewisse Länge anfärbt. Die Länge des Farbstreifens ist der Arsenmenge proportional. Der Vorgang soll nach Gotthelf⁵⁾ nach folgenden Gleichungen verlaufen:

Zur Erzielung gleichmäßiger Resultate ist eine gleichmäßige Wasserstoffentwicklung unerlässlich. Deshalb wurde stets mit gleichen Mengen Zink- und Schwefelsäure gearbeitet. Die nach dem Mineralisieren des Harns resultierende Schwefelsäurelösung, die wechselnde Mengen Schwefelsäure enthält, wurde deshalb erst neutralisiert und dann wieder mit 100 ccm Normal-Schwefelsäure versetzt.

Der Arbeitsvorgang gestaltete sich folgendermaßen: Der Harn (100–250 ccm) wurde in eine Porzellanschale auf dem Wasserbade nach Zusatz von 10 ccm rauchender Salpetersäure zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde portionenweise in 20 g eines Gemisches von gleichen Teilen Kalium- und Natriumnitrat eingetragen, das in einer Platinschale zum Schmelzen erhitzt wurde. Nach etwa 15 Minuten entstand eine wasserhelle Schmelze erhalten, die nach dem Erkalten mit 25 ccm konz. Schwefelsäure übergossen und so lange erhitzt wurde, bis alle Salpetersäuredämpfe vertrieben waren, und Schwefelsäuredämpfe auftraten. Die erkaltete Schmelze wurde mit 30 ccm Wasser aufgenommen, quanti-

¹⁾ Bei den chemischen Untersuchungen erfreute ich mich der Unterstützung von Dr. Hugo Bauer, Mitglied des Speyerhauses.

²⁾ Zeitschr. f. anorgan. Chemie **18**, 416. 1905.

³⁾ Unit. States Departm. of Agriculture. Bureau of Chemistry, Circular Nr. 102.

⁴⁾ Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **50**, 38. 1917.

⁵⁾ Journ. Soc. of Chem. Ind. **22**, 191. 1903.

tativ in eine Porzellanschale übergespült und durch Zusatz von 10fach normaler Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indicator neutralisiert. Die neutrale Lösung wurde in ein Meßkölbchen von 100 ccm Inhalt übergespült und auf 100 ccm aufgefüllt. 50 ccm bzw. 25 ccm wurden in eine Glasflasche von 200 ccm gefüllt und mit 100 ccm Normal-Schwefelsäure versetzt. Dann wurden 2 Stückchen Stangenzink von je 3 cm Länge, die vorher zwecks Erzielung einer gleichmäßigen Wasserstoffentwicklung in einer 1proz. Kupfersulfatlösung verkupfert wurden, eingeworfen. Das Fläschchen wurde dann sofort mit einem durchbohrten Gummistopfen verschlossen, der 3 hintereinandergeschaltete Absorptionsröhrchen trug. Die beiden der Flasche zunächst liegenden Röhrchen von etwa 1 cm lichter Weite und 15 cm Länge waren nach unten verjüngt, mit zusammenengerolltem Filtrierpapier gefüllt, das zur Absorption des sich etwa entwickelnden

mg As. 0,6 0,5 0,45 0,4 0,35 0,3 0,25 0,2 0,15 0,1 0,05 0,02

Abb. 1. Vergleichsskala.

Schwefelwasserstoffs mit Bleiacetatlösung getränkt war. Das 3. Röhrchen von etwa 3 mm lichter Weite und 15 cm Länge nahm einen Streifen aus Quecksilberbromidpapier auf, der nach der Vorschrift von Beck und Merres in folgender Weise hergestellt war: Aus weißem Zeichenpapier wurden Streifen von 20 cm Länge und 3 mm Breite geschnitten und 1–2 Stunden in eine 5proz. alkoholische Lösung von Quecksilberbromid gelegt. Nach dieser Zeit wurden die Streifen herausgenommen, durch leichtes Durchziehen zwischen 2 Fingern von der überschüssigen Lösung befreit und durch kurzes Umschwenken an der Luft getrocknet. Nach Ablauf von 1–2 Stunden war die Entwicklung des Arsenwasserstoffs beendet, und das untere Ende des Streifens hatte eine orangegelbe Farbe angenommen; die Länge des gefärbten Teiles ist der vorhandenen Arsenmenge proportional.

Zur quantitativen Auswertung der Farbstreifen wurden Vergleichsstreifen in der Weise hergestellt, daß normaler Urin mit einer Natriumarsenitlösung von bekanntem Gehalt (von 0,02 mg Arsen steigend bis 0,6 mg) versetzt und in der

oben beschriebenen Weise behandelt wurde. Die auf diese Weise erhaltenen Vergleichsstreifen wurden zu einer Skala aneinandergereiht und photographiert, ebenso die bei der Untersuchung der arsenhaltigen Harnen erhaltenen Streifen. Die beifolgenden Abbildungen (1—4), die als Beispiele dienen sollen, geben einen guten Überblick über den Verlauf der Arsenausscheidung durch die Niere.

In den nachstehenden Tabellen, die gleichfalls als Beispiele dienen, sind die bei den einzelnen Arsenobenzolpräparaten erhaltenen Resultate zusammengestellt.

Folgende 3 Kurven mögen zur Demonstration der Ausscheidungsverhältnisse der 3 oben erwähnten Arsenobenzolderivate dienen. Im ganzen wurde der Urin von 20 Patienten in der oben angegebenen Weise in regelmäßigen Abständen untersucht. Die als Beispiel angeführten 3 Kurven sind etwa als Mittelwerte zu betrachten. Sie zeigen gewisse prinzipielle Unterschiede, die für diese Präparate charakteristisch sein dürften und einen gewissen Rückschluß auf die Speicherungs- und Ausscheidungsverhältnisse gestatten.

Während die Ausscheidungskurve des Neosalvarsans, wenn man von kleinen Schwankungen absieht, eine anfänglich schwach

und dann nur ganz allmählich fallende Tendenz aufweist, wird das Silbersalvarsan zunächst in größerer Menge, hiernach aber in Form von richtigen Schüben, unterbrochen von ziemlich regelmäßigen Intervallen, in denen nur ganz geringe Arsenmengen ausgeschieden werden, aus dem Körper eliminiert. Im Gegensatz zum Neo- scheint beim Silbersalvarsan eine Deponierung in Organen, die von

Abb. 2. Verlauf der Arsenausscheidung mit dem Urin nach Injektion von Sulfoxyalsalvarsan, bestimmt in 8stündigen Abständen.

Abb. 3. Verlauf der Arsenausscheidung mit dem Urin nach Injektion von Silbersalvarsan, bestimmt in 3stündigen Abständen.

B. Fischer in Form von Silberablagerungen bei Tieren, die multipel intravenös gespritzt wurden, nachgewiesen ist, einzutreten. Anders ist es beim Sulfoxylat (1495), dessen Ausscheidung durch die Nieren auf Grund der im Urin nachweisbaren Arsenmenge derart erfolgt, daß während der ersten 3—9 Stunden nach der intravenösen Injektion erhebliche Mengen des Arsens den Körper verlassen, daß dann aber längere Zeit hindurch eine gleichmäßige Ausscheidung kleiner Quantitäten stattfindet. Zur Erklärung dieser Unterschiede darf wohl angenommen werden, daß das Sulfoxylat im Gegensatz zum Neosalvarsan von den Geweben des Körpers in stärkerem Maße aufgespeichert wird, daß also gewissermaßen innere Depots gesetzt werden, von denen aus das Arsenobenzol allmählich in den Kreislauf gelangt, um dann durch

die Nieren ausgeschieden zu werden. Diese Annahme findet ihre Stütze in den Erfahrungen der Kliniker. Aus den Arbeiten von Nathan¹⁾ und

¹⁾ Nathan und Reinecke, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 1.

Reinecke, und Nathan und Flehme¹⁾ geht hervor, daß das Sulfoxyalat charakterisiert ist durch die verlangsamte Wirkung, die es auf die floriden Erscheinungen der Syphilis hat. Dafür sprach neben der Langsamkeit noch die Gleichmäßigkeit der Rückbildung der floriden Erscheinungen, das Ausbleiben von bald nach der Injektion auftretender Herxheimerscher Reaktion und die sog. „Spätreaktion“ am vierten Tage nach der Injektion. Diese lange Remanenz und langsamere, jedoch langanhaltende Wirkung [Nathan und Reinecke l.c., W. Key²⁾, W. Sasse³⁾, G. Fantl⁴⁾, R. Neuendorf⁵⁾, W. Arnol-

¹⁾ Nathan und Flehme, Therap. Halbmonatshefte **34**, H. 21.

²⁾ W. Key, Über Sulfoxyalsalvarsan. Inaug.-Diss. Gießen 1919.

³⁾ W. Sasse, Über Silbersalvarsan und Sulfoxyalat. Inaugural-Diss. Gießen 1919.

⁴⁾ G. Fantl, Dermatol. Wochenschr. **70**, 155, 1920.

⁵⁾ R. Neuendorf, Dermatol. Wochenschr. **71**, 883, 1920.

Abb. 4. Verlauf der Arsenausscheidung mit dem Urin nach Injektion von Neosalvarsan, bestimmt in 3stündigen Abständen.

di¹⁾, J. Fabry²⁾], die zwar den chemo-therapeutischen Ictus verschieben kann, hat aber gegenüber dem nur kurze Zeit im Körper kreisenden Neosalvarsan den großen Vorteil, daß der Organismus längere Zeit hindurch mit dem Arsenobenzolderivat gewissermaßen vollständig durchtränkt wird. Die Möglichkeit, sämtliche im Gewebe versteckten Treponemen abzutöten, ist dadurch wesentlich erhöht.

Abb. 5. Silbersalvarsan.

Abb. 6. Neosalvarsan.

Abb. 7. Sulfoxylat.

Verlauf der Arsenausscheidung mit dem Urin nach Injektion von Arsenobenzolderivaten, bestimmt in 3stündigen Abständen.

Da das Sulfoxylatsalvarsan im Gegensatz zum Neosalvarsan gegen Oxydationseinflüsse beständig und in Lösung stabil ist, ist zu erwarten, daß es auch im Organismus längere Zeit in unveränderter Form gespeichert wird. Von diesem Gesichtspunkte aus erscheint das Sulfoxylat für eine länger dauernde Durchtränkung der Säfte des Organismus mit einem wirksamen Arsenobenzolderivat besonders geeignet.

¹⁾ W. Arnoldi, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 2, S. 26.

²⁾ J. Fabry, Med. Klin. 1921, Nr. 27.

Versuch XVIII. Sulfoxylat 0,2 = 0,04 Arsen.

Anzahl der Stunden nach der Injektion	Ausgeschiedene Haramenge inner- halb 3 Stunden cem	Arsen gefunden mg	Im Liter Arsen gefunden mg
3	150	1,6	10,7
6	200	1,2	6,0
9	140	0,1	0,71
12	150	0,1	0,67
15	60	0,15	2,5
18	100	0,2	2,0
21	110	0,08	0,72
24	180	0,1	0,6
27	200	0,2	1,0
30	125	0,05	0,4
33	220	0,2	0,9
36	180	0,1	0,6
39	125	0,1	0,8
42	225	0,2	0,9
45	200	0,8	4,0
48	180	0,2	1,1
51	140	0,3	2,1
54	150	0,15	1,0
57	225	0,2	0,9
60	200	0,05	0,25
63	180	0,25	1,4
66	200	0,2	1,0
69		0,05	

Versuch XIX. 0,2 g Silbersalvarsan = 0,04 g Arsen.

3	280	1,2	4,3
6	230	0,2	0,87
9	250	0,02	0,88
12	220	0,05	0,23
15	200	0,4	2,0
18	140	0,2	1,4
21	90	0,3	3,3
24	125	0,4	3,2
27	285	0,02	0,07
30	90	0,04	0,44
33	130	0,02	0,15
36	200	0,1	0,5
39	170	0,5	2,9
42	125	0,3	2,4
45	130	0,1	0,77
48	200	0,05	0,25
51	320	0,05	0,16
54	180	0,07	0,39
57	225	0,5	2,22
60	200	0,4	2,0
63	200	0,05	0,25
66	140	0,05	0,36
69	200	0,1	0,5
72	200	0,05	0,25
75	180	0,02	0,11

Versuch XX. Neo-Dosis II = 0,3 g = 0,06 Arsen.

Anzahl der Stunden nach der Injektion	Ausgeschiedene Harnmenge inner- halb 3 Stunden ccm	Arsen gefunden mg	Im Liter Arsen gefunden mg
3	200	1,1	5,5
6	220	1,0	4,5
9	320	0,8	2,5
12	185	0,7	3,8
15	180	0,6	3,3
18	300	0,8	2,7
21	100	0,7	7,0
24	250	0,4	1,6
27	290	0,1	3,4
30	350	0,2	0,6
33	260	0,5	1,9
36	280	0,4	1,4
39	360	0,4	1,1
42	320	0,7	2,2
45	290	0,1	3,4
48	280	0,6	2,1
51	300	0,7	2,3
54	270	0,6	2,2
57	260	0,4	1,5
60	175	0,4	2,3
63	200	0,1	0,5
66	290	0,2	0,7
69	200	0,1	0,5
72	125	0,05	0,4
75	100	0,05	0,5