Aus dem Physiologischen Laboratorium des Allgemeinen
Krankenhauses St. Georg in Hamburg.

Ueber Salvarsan in der Milch.

Von Dr. Adele Bornstein und Dr. Arthur Bornstein.

Vor einiger Zeit hatten wir,¹⁾ entgegen den Ansichten anderer Autoren, feststellen können, daß bei stillenden Frauen, die mit Salvarsan behandelt waren, eine nicht zu vernachlässigende Menge Arsen in die Milch übertritt, und wir hatten schon damals die Frage aufgeworfen, ob diese Arsenmengen nicht an den Heilwirkungen beteiligt sein könnten, die von manchen Autoren (Plaut, Täge, Duhot u. a.) der Milch solcher Frauen nachgerühmt werden. Von der Mehrzahl der Autoren werden diese günstigen Effekte der Milch auf Antitoxine zurückgeführt, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden, und diese Ansicht wird namentlich auch durch die Autorität Ehrlichs gedeckt. Nachdem von uns nun aber doch Arsen in der Milch gefunden war — ein Befund, der inzwischen auch von anderer Seite bestätigt worden ist und den auch wir selbst noch mehrfach bestätigt gefunden haben —

¹⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1911, No. 3.

schien es uns angezeigt, neues Material zur Diskussion der strittigen Frage beizubringen.

Es erschien zuerst die Untersuchung von Interesse, in welcher Form das Arsen in der Milch ausgeschieden wird. Wir möchten uns dabei zuvörderst einige Bemerkungen über die Art des Salvarsannachweises gestatten, da in letzter Zeit, besonders durch Abelin¹⁾, einige Verwirrung in die Methodologie getragen worden ist.

Es werden im allgemeinen für den Nachweis des Salvarsans die gleichen Gesichtspunkte maßgebend sein wie für den Nachweis der anderen Atoxylderivate. Zu den vielen, längst bekannten Atoxyreaktionen gehört nun auch die von Abelin „entdeckte“ Resorzinreaktion auf Salvarsan. Sie hat sich, wie manche andere Atoxyreaktion, auch schon für andere Ehrlichsche Arsenpräparate, z. B. Arsacetin, bestätigt gefunden; sie ist eine Azofarbstoffreaktion und an die Anwesenheit der aromatischen Amidgruppe im Atoxy gebunden.

Nun braucht ja gewiß nicht jede Reaktion des Atoxyls auch dem Salvarsan eigentümlich zu sein. Wir selbst hatten gefunden,²⁾ daß eine andere, ganz ähnliche Farbstoffreaktion, nämlich diejenige mit β -Naphthylamin, zwar vom Atoxy, nicht jedoch vom Salvarsan gegeben wird. Später, aber immerhin noch vor Abelin, hat dann Gäbel³⁾ die Azofarbstoffe des Salvarsans systematisch untersucht. Die Äußerung A belins, daß er sich die wissenschaftliche Bearbeitung dieser Reaktionen in quantitativer Beziehung vorbehalte, erscheint daher nicht angebracht.

Jedenfalls sind aber diese Farbstoffreaktionen für physiologische Zwecke unbrauchbar, wenigstens in der einfachen Form, wie sie von Abelin angewandt und empfohlen ist. Nur in den allerseltensten Fällen wird es erlaubt sein, die Anwesenheit des Salvarsans oder eines anderen Atoxyderivates durch eine solche Reaktion zu erschließen. Uns selbst ist kaum eine physiologische Flüssigkeit vorgekommen, in der sich nicht stärkere oder schwächere Azofarbstoffreaktionen hervorrufen ließen. Es muß daher zum Nachweise eines Atoxyderivates verlangt werden, daß man nicht nur die Farbenreaktion anstellt, sondern daß man den Farbstoff isoliert und in ihm die Anwesenheit des Arsens nachweist.

Wir wählten dazu in Anschluß an Gäbel⁴⁾ den folgenden Weg: Diazotieren mit Kaliumnitrit und Salzsäure in der Kälte, Sättigen der überschüssigen salpetrigen Säure mit Harnstoff, Farbstoffbildung mit α -Naphthylamin in salzsaurer Lösung, Fällung des Farbstoffes mit konzentrierter Kochsalzlösung, Verbrennen des Farbstoffes und Arsenachweis im Marshschen Apparat.

Auf diese Art erhält man mit jeder Milch einen Farbstoff; doch enthält dieser Farbstoff normalerweise natürlich kein Arsen. Dagegen gelingt der Arsennachweis in Milchproben von Frauen, die einige Tage vorher mit Salvarsan behandelt waren. Man wird also sagen können, daß nach der Salvarsaninjektion ein Körper in der Frauenmilch auftritt, der Arsen an eine Amidobenzolgruppe verkuppelt enthält, der also Salvarsan ist, oder der dem Salvarsan außerordentlich nahe steht.

Da es so festgestellt war, daß das Arsen wirklich in einer salvarsanartigen Form ausgeschieden wurde, erschien die Möglichkeit, daß das Salvarsan in der Milch an der Heilwirkung beteiligt sei, noch näher gerückt. Wir wandten uns daher einer Versuchsanordnung zu, die wir schon früher⁵⁾ als zur Entscheidung geeignet angegeben hatten: Sind es Antitoxine, die die Heilung bewirken, so muß die Milch eines gesunden, mit Salvarsan gespritzten Individuums unwirksam sein; wirkt das Salvarsan direkt, so kann auch mit dieser Milch ein Erfolg erzielt werden. Da uns aber Frauen zu diesem Zwecke natürlich nicht zur Verfügung standen, so versuchten wir es mit einer Ziege.

Als unser Versuch schon beendet war, erschien eine Publikation von Jesionek⁶⁾, in der über einen ähnlichen Versuch berichtet wird. Dennoch glauben wir, auch über unseren Versuch berichten zu sollen, einmal, weil sowohl Jesionek als auch wir nur über je einen Versuch verfügen, andererseits, weil unser Resultat nicht so günstig war.

Wir lassen zunächst die Krankengeschichte folgen.

Die Mutter des Kindes, 38 Jahre alt, seit 13 Jahren verheiratet, ebenso der Vater sind angeblich gesund. Der Ehe ist ein Kind, zehn Jahre alt, entsprossen, das gesund ist, ein zweites Kind, vor acht Jahren geboren, starb im Alter von drei Monaten, nach Angabe der Mutter an Brechdurchfall. Ein drittes Kind, sieben Jahre alt, ist gesund.

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1911, No. 19. — ²⁾ l. c. — ³⁾ Archiv der Pharmazie, Bd. 249, S. 49 ff. — ⁴⁾ l. c. — ⁵⁾ l. c. — ⁶⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1911, No. 22.

1905 Fehlgeburt.

Ende Februar 1911 ist die kleine Patientin geboren. Das Kind wog bei der Geburt etwa 3 kg. Schon nach den ersten drei Lebenswochen bemerkte die Mutter einen Ausschlag, einige Tage später Schnupfen. Am 2. Mai konsultierte die Mutter Herrn Dr. Karl Unna, der die Diagnose „hereditäre Syphilis“ stellte und uns das Kind zur Behandlung mit der Milch unserer mit Salvarsan injizierten Ziege überließ, wofür wir ihm zu großem Danke verpflichtet sind.

Als Mutter und Kind in unsere Beobachtung kamen, zeigte die Mutter außer vergrößerten und verhärteten Inguinaldrüsen nichts Bemerkenswertes. Sie klagte über Kopfschmerzen, die übrigens nicht gerade einen nächtlichen Typus zeigten. Sie ist niemals in ärztlicher Behandlung gewesen.

Das Kind, das immer mit der Flasche ernährt war, befand sich in relativ gutem Ernährungszustande. Es wog 3420 g. Appetit und Verdauung gut. — Am ganzen Körper bemerkte man einen Ausschlag, der am Rumpf ziemlich zerstreut, an den Gelenkbeugen und am Anus dichter und in Gruppen aufgetreten war. Er bestand aus kupferroten Papeln von verschiedener Größe, die am Anus nässend waren. Im Gesicht fand sich ein makulöses Exanthem. Das Kind schnüffelte, aus der linken Nase kam ein eitriger, übelriechender Ausfluß. Zahlreiche Krusten befanden sich an der Nasenöffnung, die Nasenschleimhaut selbst war gerötet und geschwollen. An den Mundwinkeln sah man eine Anzahl Rhagaden, die ebenfalls mit Krusten bedeckt waren und leicht bluteten.

Herr Dr. Jacobsthal, der Leiter des bakteriologisch-serologischen Laboratoriums des Krankenhauses, untersuchte auf unsere Bitte einige von Nase, Lippe und von mehreren Stellen des Exanthems gewonnene Abstriche. Er fand in allen Präparaten mäßige Mengen von *Spirochaeta pallida*.

Die Ziege, die im Februar d. J. zu diesem Zwecke gekauft war, war unterdessen auf Trockenfutter gesetzt worden, um nicht zu viel Milch zu geben. Sie gab dennoch etwa das Doppelte derjenigen Menge, die das Kind zu sich nahm. Am 3. Mai wurde der Säugling auf Ziegenmilch gesetzt; die Ziege hatte noch kein Salvarsan erhalten, da es uns darauf ankam, das Kind erst an die neue Milch zu gewöhnen.

Die Ziegenmilch wurde in steriler Weise aufgefangen, sofort auf Eis gestellt und dem Kinde ungekocht verabfolgt. Sie wurde mit $\frac{1}{3}$ sterilisierten Wassers verdünnt, dem etwas Milchzucker zugesetzt war. Das Kind erhielt fünf Mahlzeiten von 180 ccm, es trank davon im Durchschnitt 120—150 ccm.

Am 5. Mai wurden der Ziege 0,4 g Salvarsan intravenös injiziert. Vom Nachmittage des 5. Mai an erhält das Kind diese Milch zu trinken.

7. Mai. Allgemeinbefinden gut. Der Ausschlag auf dem Körper scheint in Rückbildung begriffen.

9. Mai. Status idem. Die Ziege bekommt 0,6 g Salvarsan intramuskulär in die Rückenmuskulatur.

10. Mai. Ziege ist heute sehr apathisch, frißt fast nicht, gibt sehr wenig Milch. Infolgedessen erhält das Kind heute nur drei Flaschen Ziegenmilch und zwei Flaschen Kuhmilch.

11. Mai. Ziege wieder wohl, gibt genügend Milch.

13. Mai. Allgemeinbefinden des Kindes unverändert. Coryza ebenfalls. Auf dem Körper neue Eruptionen, Ziege erhält nochmals 0,4 g Salvarsan intravenös.

17. Mai. Kind hat 55 g an Gewicht zugenommen. Ausschlag viel ausgedehneter als beim Beginn der Behandlung, namentlich am Körper. Die Papeln am Anus trocknen ein. Coryza ziemlich unverändert. Herr Dr. Jacobsthal, der lebenswürdigerweise nochmals einige Ausstrichpräparate durchsah, fand Spirochäten in etwa der gleichen Menge wie am Anfang der Behandlung.

Das Kind wurde darauf Herrn Dr. Unna zur weiteren Behandlung zurückgesandt, er injizierte dem Kinde am 20. Mai 0,1 g Salvarsan intramuskulär. Als Dr. Unna das Kind am 1. Juni wiedersah, war der papulo-makulöse Ausschlag verschwunden, die Coryza sowie die Rhagaden an der Oberlippe fast völlig geheilt. Nachbehandlung mit Jodglydine.

Im Juli neuer, unbedeutender Ausschlag, der von Herrn Dr. Unna durch eine neue Salvarsaninjektion zum Verschwinden gebracht wird.

Der Zustand der kleinen Patientin ist also durch die Ernährung mit Ziegenmilch durchaus nicht gebessert worden. Das lag jedenfalls nicht daran, daß die Kranke oder ihre besondere Krankheitsform sich gegen Salvarsan refraktär verhielt, denn sie wurde sofort durch eine intramuskuläre Injektion gebessert. Eher könnte es schon sein, daß die Menge des mit der Ziegenmilch einverleibten Salvarsans zu gering war. Dafür spricht eine Beobachtung, die wir hier erwähnen müssen und die sich auf das in der Ziegenmilch ausgeschiedene Arsen bezieht:

Für den Arsennachweis in der Frauenmilch wandten wir im allgemeinen 20—30 ccm an; diese Milchmenge genügte uns immer, um einen deutlichen, gelegentlich sogar, um einen doppelten Arsenspiegel im Marshschen Apparat zu erzeugen.

Als wir nun versuchten, in der gleichen Menge Ziegenmilch Arsen nachzuweisen, gelang uns der Nachweis zu unserem Erstaunen nicht. Erst 100—200 ccm Ziegenmilch gaben Arsenspiegel, die denen unserer Frauenmilchproben entsprachen. Wenn dies nun auch kein exakt quantitativer Nachweis ist, so möchten wir es doch für den Ausdruck einer objektiv bestehenden Verschiedenheit zwischen der Frauenmilch und der Milch der von uns untersuchten Ziege halten. Denn die Behandlung der verschiedenen Proben war, was Füllung des Arsenapparates, Weite der Arsenröhren, Flamme etc. anbelangt, durchaus die gleiche, und wir werden daher schätzungsweise annehmen müssen, daß unsere Ziegenmilch etwa fünfmal (drei- bis zehnmal) weniger Arsen enthielt als die Frauenmilchproben, die uns bis jetzt zur Verfügung standen.

Diese Differenzen können wohl genügen, um die verschiedenen therapeutischen Effekte der Frauenmilch und der Ziegenmilch zwanglos zu erklären. Unsere Arsenspiegel mögen etwa $\frac{1}{10}$ mg Arsen, das ist mehr als $\frac{1}{3}$ mg Salvarsan entsprechen. Ist dieses $\frac{1}{3}$ mg in 25 ccm Milch enthalten, so ergibt sich in der Tagesmenge ein Gehalt von etwa 10 mg Salvarsan. Der Säugling kann dann also sehr wohl 0,02—0,04 g Salvarsan während der ganzen Kur erhalten, was genügen könnte, um einen deutlichen therapeutischen Effekt hervorzurufen.

Anders bei dem Versuche mit der Ziege. Rechnet man hinzu, daß die Milch noch mit Wasser verdünnt war, so hat das Kind höchstens 0,003—0,01 g Salvarsan im ganzen erhalten, was offenbar zu wenig war, um einen Heilerfolg zu erzielen. Wegen dieses abweichenden Verhaltens kann der Versuch also nicht zur Beantwortung unserer ursprünglichen Fragestellung dienen, es müssen vielmehr neue Versuche angestellt werden. Das aber lehrt der Versuch, daß man die Erwartungen, die man nach der Arbeit Jesioneks auf eine praktische Verwertung der Milch mit Salvarsan behandelter Ziegen etwa setzen könnte, nicht zu hoch spannen sollte.

Zusammenfassung. 1. Es wird unsere frühere Angabe, daß nach Salvarsaninjektionen Arsen in der Milch der behandelten Frauen anwesend ist, bestätigt und dahin erweitert, daß dieses Arsen sich noch in Bindung mit dem Amidobenzolring befindet.

2. Die Milch einer mit Salvarsan behandelten Ziege war nicht imstande, auf einen hereditär-syphilitischen Säugling Heilwirkungen auszuüben. Diese Milch enthielt sichtlich weniger Arsen als die von uns untersuchten Frauenmilchproben.