

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität in Kolozsvár (Klausenburg).

Ueber Neosalvarsan.

Von Prof. Dr. Thomas von Marschalkó.

Durch die Liebenswürdigkeit von Exzellenz Ehrlich bin ich seit Mitte April in der Lage, auf meiner Klinik Heilversuche mit Neosalvarsan vorzunehmen. Ehrlich versuchte das Salvarsan nach drei Richtungen hin zu vervollkommen. Einmal sollte das neue Präparat dieselbe Heilwirkung wie das Altsalvarsan besitzen oder womöglich diese noch übertreffen; dann sollte es weniger toxisch wirken und schließlich leichter anwendbar sein.

Was den ersten Punkt anbelangt, so waren wir, d. h. alle, die wir vom Salvarsan nicht verlangt haben, daß es Unmögliches leisten soll, mit seiner Heilwirkung (ich rede ja nur von der Syphilis) ganz zufrieden und hatten nicht das Empfinden, daß das Altsalvarsan in dieser Beziehung verbesserungsbedürftig wäre. Was aber seine Toxizität anbelangt, so haben wir, Professor Veszprémi und ich¹⁾, darauf hingewiesen, daß der wahre Grund der Salvarsanvergiftungen in der Anwendung zu hoher Dosen liegt und daß diese durch vorsichtige Dosierung sehr gut vermieden werden können, ohne daß man auf die eminente Heilwirkung des Mittels sonst verzichtet. Es steht aber außer Zweifel, daß die Zubereitung von Lösungen von Altsalvarsan mit Schwierigkeiten für denjenigen verbunden war, der sich nicht die gehörige Fertigkeit aneignen konnte oder nicht die nötigen Laboratoriumseinrichtungen hatte; besonders die notwendige Alkalisierung mit Natronlauge hat die Sache kompliziert gestaltet, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß manche der bei der intravenösen Salvarsaninfusionen beobachteten unangenehmen Nebenerscheinungen auf das Konto der Natronlauge zu setzen sind. In dieser Beziehung ist das Neosalvarsan mit Freude zu begrüßen, da es sich außerordentlich leicht, sozusagen momentan, auch in kaltem Wasser löst und diese Lösung nicht nur absolut klar ist, sondern auch ganz neutral reagiert, wie wir uns stets überzeugt haben.

Mit dem neuen Mittel habe ich bisher im ganzen 231 intravenöse Infusionen ausgeführt. Die Zahl der Patienten ist natürlich kleiner, da viele zwei, auch drei und einer sogar fünf Infusionen erhalten haben.

Ich habe es, der ursprünglichen Vorschrift gemäß, in frisch destilliertem, dann gut aufgekochtem und auf Zimmertemperatur abgekühltem Wasser gelöst und sofort injiziert. In den Schlauch der Weintraudschen Bürette gieße ich vor der Neosalvarsanlösung etwas 0,5 % iges Kochsalzwasser, damit es den Schlauch ausfüllt, ebenso gieße ich etwas nach. Ich bin mit dieser Methode ausgezeichnet zufrieden und werde sie keinesfalls ändern; insbesondere kann ich nicht zustimmen, wenn zur Herstellung der Lösung neuerdings 0,4 % ige Kochsalzlösung empfohlen wird; nicht als wenn Neosalvarsan und Kochsalz sich nicht vertragen würden, sondern lediglich deshalb, weil dies der Einfachheit der Methode Einhalt tun würde. Intramuskuläre Injektionen habe ich — versuchs halber — an zwei Patienten ausgeführt; jeder erhielt 0,45 in 7,5 cem Wasser gelöst. Der eine klagte über starke Schmerzen, welche 24 Stunden anhielten; der andere verspürte gar nichts. Ein Infiltrat hat sich während ihres weiteren Aufenthaltes auf der Klinik bei keinem gebildet (ich habe die Patienten 10—14 Tage nach der Injektion beobachten können). Aus diesen zwei Fällen kann ich natürlich keine Schlußfolgerungen ziehen. Beim Salvarsan war es ja auch nicht die Natronlauge, der die Hauptrolle in der Bildung von Infiltraten und Nekrosen zufiel, sondern es war eine Arsenwirkung; auch haben sich die Infiltrate manchmal schleichend erst längere Zeit nach der Infektion entwickelt. Daß die intramuskulären Injektionen von Neosalvarsan infolge von Wegfall der Natronlauge weniger schmerzhaft sein werden — wenigstens für den Anfang — ist wahrscheinlich; ob sich schmerzhaftes Infiltrate und Nekrosen weniger bemerkbar machen werden, bleibt abzuwarten. Für das Gros der praktischen Aerzte wäre das sehr zu wünschen, obzwar ich einen großen Vorteil des Neosalvarsans gegenüber dem alten Präparat eben darin erblicke, daß es infolge der viel einfacheren Handhabung auch vom praktischen Arzt leichter in intravenöser Form angewandt werden können.

Natürlich ist die Zeit seit Beginn unserer Heilversuche viel zu kurz, als daß wir uns schon jetzt über die Dauer-

¹⁾ Diese Wochenschrift 1912, No. 26.

wirkung äußern könnten. Ich hätte es auch wahrscheinlich nicht unternommen, mit meinem Aufsatz schon jetzt vor die Öffentlichkeit zu treten, wollte ich nicht auf einen der wichtigsten Punkte gleich am Anfang der Neosalvarsanära ganz besonders hinweisen; ich meine die Dosierung.

Schreibers erste Mitteilung „Ueber Neosalvarsan“, welche am 23. April in der Münchener medizinischen Wochenschrift erschien, hat mich sogar bewogen, bereits einige Tage nachher, am 11. Mai, in der Medizinischen Sektion des Siebenbürger Museum-Vereins die Neosalvarsanfrage in Form eines kurzen Vortrages aufs Tapet zu bringen, einige mit dem neuen Mittel behandelte Patienten vorzustellen, hauptsächlich um gegen die von Schreiber empfohlene Dosierung ganz energisch Stellung zu nehmen. Ich muß ganz offen gestehen, daß ich mich absolut nicht getrauen würde, jemandem 1,5 Neosalvarsan intravenös einzuverleiben, geschweige denn, dies mit nur eintägigen Intervallen viermal zu wiederholen; und ich habe meine ungarischen Kollegen direkt davor gewarnt, solche horrible Dosen anzuwenden. Es ist wohl richtig, daß das Neosalvarsan weniger toxisch als das Salvarsan wirkt, aber durchaus nicht in solchem Maß, wie nach Kerstens toxikologischen Versuchen von Schreiber behauptet wird. Nach Kersten¹⁾ ist die Dosis tolerata bei Kaninchen 0,2 pro kg. Das ist entschieden nicht ganz richtig. Ich stellte sofort nach meiner Rückkehr vom Dermatologenkongreß in Rom, als ich meine Heilversuche am Menschen begann, Tierversuche an. Meine Kaninchen, denen ich 0,2 Neosalvarsan pro kg intravenös injizierte, starben ausnahmslos alle (fünf Tiere), und unter drei Tieren, welche nur 0,15 pro kg erhielten, gingen zwei ebenfalls ein. Angenommen also, daß das Neosalvarsan — im besten Fall — anderthalbmal weniger toxisch wirkt als das Salvarsan, daß also 1,5 g — 1,0 g entspricht; wenn wir nun vom Neosalvarsan noch mehr als anderthalbmal größere Dosen als von Salvarsan geben werden (denn 1,0 g Salvarsan intravenös hat meines Wissens regelmäßig zum Glück doch niemand angewendet), so sind wir wahrhaftig vom Regen unter die Traufe gelangt; ja wir sind noch viel schlechter daran. Denn damit müssen wir ja doch rechnen, daß das Neosalvarsan in zu hohen Dosen ebenfalls toxisch wirkt. Würden wir also hier in denselben Fehler wie beim Salvarsan verfallen und für das Mißlingen der Sterilisatio magna nicht deren Unmöglichkeit überhaupt (wenigstens in den meisten Fällen), sondern die zu kleinen Dosen beschuldigen, so ist unvermeidlich, daß wir bald auch nach Neosalvarsan Todesfälle zu verzeichnen hätten, ebenso wie nach dem Salvarsan, und diese würden dann das Neosalvarsan ebenso, aber noch viel schneller in Mißkredit bringen, als die Salvarsantodesfälle — leider — das Salvarsan mißkreditiert haben; und das würde ja wiederum nur einen Schaden für die gesamte leidende Menschheit bedeuten.

Es gereicht mir zu großer Genugtuung, daß alle deutschen Autoren, deren Arbeiten nach meinem Vortrag erschienen sind, — ich könnte sagen einstimmig — gegen die von Schreiber vorgeschlagene Dosierung Stellung nehmen und nicht nur die hohen Einzeldosen, sondern auch deren Wiederholung in kurzen Intervallen für bedenklich halten.

Insbesondere halte ich die Arbeit Bernheims²⁾ und C. Gutmanns³⁾ in dieser Beziehung für sehr wichtig. Wie vorsichtig man mit der Dosierung sein muß, beweist der Fall Gutmanns, wo der Patient, der in sieben- resp. elftägigen Intervallen 0,45—0,75 und wiederum 0,75 Neosalvarsan erhielt, unter so schweren Intoxikationssymptomen erkrankte. Dieser Patient zeigte schon nach der zweiten Infusion Vergiftungssymptome, welche dafür sprechen, daß schon die Dosis 0,75, welche 0,5 Salvarsan entspricht, mitunter Unheil stiften kann. Und Gennerich⁴⁾, der ebenfalls stets für eine energische Salvarsanbehandlung eintrat, erlebte auch schon einige recht schwere Vergiftungen (auch einen Fall mit Meningitis, über dessen weiteres Schicksal noch nicht berichtet wurde) nach weit kleineren Neosalvarsandosen, weshalb er ebenfalls zum Schluß gelangt, daß der Neosalvarsangebrauch in großen Dosen und in kurzen Zeitabständen nicht ganz ungefährlich ist, und hinzufügt, „daß der Gebrauch von Neosalvarsan

in großen Dosen daher schwerlich sich für die allgemeine Praxis eignen dürfte.“¹⁾

Es war ja sehr notwendig, daß auf die Gefahren der hohen Dosen und der Wiederholung in zu kurzen Zeitabständen, jetzt, wo das Neosalvarsan ebenfalls freigegeben wurde, bereits von mehreren autoritativen Seiten hingewiesen wurde. Somit steht zu hoffen, daß das Neosalvarsan nicht das Los des Salvarsans teilen, sondern ein wahrer Segen der leidenden Menschheit wird.

Ich muß aber ganz offen gestehen, daß ich Dosen von Neosalvarsan, welche 0,6 (= 0,4 Salvarsan) übertreffen, auf einmal intravenös einzuverleiben, auch dann für garnicht indifferent und ungefährlich halten kann, wenn es sich nicht um die erstmalige Anwendung des Mittels handelt. Ich halte mich hier auch genau an das, was ich mir durch meine Erfahrungen und tierexperimentellen Studien beim Salvarsan zur Richtschnur machte, nämlich bei intravenöser Anwendung die Einzeldosen 0,4 bei Männern und 0,3 bei Frauen nicht zu übersteigen, bei der erstmaligen Applikation aber noch vorsichtiger zu sein (etwa 0,3 bei Männern und 0,2 bei Frauen). Diese Dosen würden 0,6 und 0,45 (resp. 0,45 und 0,3) Neosalvarsan entsprechen; ich habe diese Dosen de facto nicht überstiegen und werde sie auch in Zukunft nicht übersteigen. Diesem Umstande habe ich es zu verdanken, daß meine Patienten sämtliche Infusionen (auch wenn ich sie zweimal, sogar dreimal wiederholte) ganz ausgezeichnet vertragen haben, und ich habe unter diesen 231 Infusionen nicht den geringsten Zwischenfall, nicht die kleinsten unangenehmen „Nebenwirkungen“ zu verzeichnen. Reaktionen — Fieber bis 39° C, eventuell noch etwas höher, Mattigkeit, Kopfschmerzen — habe ich ausnahmslos nur dort gesehen, wo ich sie auch sicher erwartet habe, nämlich bei in frischer Emption sich befindenden, noch nicht vorbehandelten, rezenten Luesfällen. Ich betone aber ganz ausdrücklich, daß diese Reaktionen niemals auch nur einigermaßen bedrohlichen Charakter annahmen und binnen einigen Stunden, spätestens bis zum anderen Morgen, ausnahmslos spurlos vorübergingen. Unmittelbar nach der Infusion hat sich die Temperatur in vielen Fällen um einige Zehntel gehoben, um in ein bis zwei Stunden wiederum zur Norm zurückzukehren. Ich fasse das als die Wirkung der hypotonischen Lösung auf, da ich es beim Salvarsan nicht beobachtet habe. Wenn wir aber die Dosis des Neosalvarsans nicht zu hoch bemessen und die Infusionen in nicht allzu kurzen Zeitabständen wiederholen, so wird diese Hypotonie allein nie unangenehme Symptome auslösen; diese letzteren sind eben nicht an die Hypotonie, sondern an das Mittel selbst geknüpft. Suchen wir aber die Ursachen der „Nebenwirkungen“ durchaus anderswo, so entfernen wir uns von der Objektivität und verfallen wiederum in denselben Fehler, den ich in meiner letzten Arbeit über Salvarsantod²⁾ „Vogel-Strauß-Politik“ nannte.

Was nun die klinische Wirkung des Neosalvarsans anbelangt, so kann ich Gennerich nicht beistimmen, wenn er sagt, daß „das Salvarsan allem Anschein nach in der Intensität seiner Wirkung dem Neosalvarsan überlegen ist“. Ich fand, daß das Neosalvarsan wenigstens ebenso rasch und prompt wirkt wie das Salvarsan. Wie mächtig die spirillozide Wirkung auch dieses wunderbaren Mittels ist, beweist, daß wir die Spirochäten in den Sklerosesekreten manchmal bereits vier bis fünf Stunden nach stattgehabter Infusion vermißt haben, und

¹⁾ Anmerkung während der Korrektur. In einer soeben erschienenen Arbeit (Münchener medizinische Wochenschrift, No. 31) üben Wolff und Mulzer eine sehr abfällige Kritik am Neosalvarsan, brechen ganz den Stab über das Mittel, weil sie so schwere Intoxikationen damit erlebt haben, daß sie sogar von einer weiteren Anwendung des neuen Mittels auf ihrer Klinik Abstand genommen haben.

Ich kann diese Kritik keinesfalls für gerecht halten. Es hat fast den Anschein, als wenn die Autoren die zu hohen Dosen nur deshalb angewendet hätten, um die Unhaltbarkeit der Schreiberschen Dosierung klarzulegen. Nun, dazu hätte es nicht gerade bedurft, daß sie einer Patientin (bei welcher eine geradezu lebensgefährliche Intoxikation eintrat) am 4. VI. 1,2 und am 8. VI. sogar 1,4 Neosalvarsan intravenös einverleibten. Das sind ja Dosen, welche — besonders bei Frauen — ganz sicher weit über der Grenze der Dosis tolerata liegen und gewiß schon hochtoxische, ja lebensgefährliche Dosen vorstellen.

²⁾ cf. diese Wochenschrift 1912, No. 26.

¹⁾ Zentralblatt für Bakteriologie etc., Bd. 65, H. 4 u. 5.

²⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1912, No. 22.

³⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1912, No. 31.

⁴⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1912, No. 25—27.

bis zum anderen Tag sind sie auch sonst von den Sekreten trotz unserer „kleinen Dosen“ regelmäßig verschwunden. Die spirillozide Wirkung des Neosalvarsans scheint also keinesfalls hinter der des Salvarsans zu bleiben. Daß aber klinisch das Neosalvarsan ebenso wunderbare Erfolge zeitigt wie das Salvarsan, beweist ein sehr lehrreicher Fall, ein an maligner Syphilis leidender junger Mann, den ich in der erwähnten Sitzung der hiesigen Aerztesgesellschaft ebenfalls vorgestellt habe.

Der 25jährige intelligente Patient (Bergingenieur) akquirierte Ende März 1912 seine Lues und kam am 4. Mai auf meine Abteilung in einem wahrhaft desolaten Zustande. Der ganze Körper war mit markstück- bis talergroßen, seichten, schmerzhaften, mit schmutziggelben, austeruschalenartigen Borken bedeckten Geschwüren (Rupia) förmlich übersät; große Abmagerung, quälende Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, elendes, kachektisches Aussehen, fast kontinuierliches Fieber mit abendlichen Exazerbationen bis 39° C und darüber, Gliederschmerzen, noch bestehender phagedänischer Primäraffekt mit stark angeschwollenen, regionalen Drüsen etc. vervollständigten das klinische Bild und deuteten auf ein starkes Mitergriffensein des ganzen Organismus; kurz, es handelte sich um eine äußerst schwere, frühulzeröse Form der Lues maligna, wie sie jedem Fachmann zur Genüge bekannt ist. Patient war über seinen elenden Zustand derart verzweifelt, daß er sich mit Selbstmordgedanken beschäftigte und bisher jede ärztliche Behandlung — welche seiner Ueberzeugung gemäß ohnedies nichts mehr helfen konnte — abschlug, nur auf Drängen der Eltern sich endlich entschloß, auf meine Klinik zu kommen. Nun, ich injizierte dem Patienten am 7. Mai 0,4 Neosalvarsan intravenös. Die Wirkung dieser gewiß nicht großen Dosis war geradezu wunderbar. Der Kopfschmerz hörte bereits einige Stunden nach der Infusion — welche am Vormittag stattgefunden hatte — wie mit einem Schlage auf; die Abendtemperatur ist nicht über 37,3° C gestiegen (tags vorher war 39,3° C); Patient konnte bereits die erste Nacht ganz gut schlafen und erwachte am anderen Morgen mit erneuter Lebenslust, um so mehr, als der größte Teil der Rupiaesgeschwüre bereits den lebhaft roten, infiltrierten Hof verlor und deutliche Heilungstendenz zeigte; auch hatte sich ein wahrer Wolfshunger eingestellt. Am 10. Mai injizierte ich wiederum, aber diesmal nur 0,3, dann am 20. Mai, 4. Juni und 30. Juni jedesmal 0,3 Neosalvarsan intravenös. Ich konnte aber den Patienten bereits am 11. Mai, also sieben Tage nach der ersten Injektion, in der Sitzung der Medizinischen Sektion in einem derart gebesserten Zustand vorstellen, daß sich niemand der anwesenden zahlreichen Kollegen des Eindrucks erwehren konnte, daß es sich hier um die geradezu wunderbare Wirkung des neuen Mittels handelt; eine Wirkung, welche wir uns vor der Salvarsanära nicht einmal vorstellen konnten. Jeder Fachmann weiß, mit welchen außerordentlichen Schwierigkeiten bisher die Behandlung dieser malignen frühulzerösen Formen der Lues verbunden war, um so mehr, als sie sich — wenigstens im Anfang — in der Regel refraktär gegen Hg zeigten, ja sogar eine zur unrichtigen Zeit ausgeführte Hg-Kur oft nur eine Verschlimmerung des Zustandes zur Folge hatte. Das waren ja die Luesformen, wo wir bisher mit dem ganzen Geschütz unsrer Adjuvantia — Chinin, Eisen, Arsen, Jod, Zittmann und andere Decoete, hauptsächlich aber Luft- und Badekuren etc. — anrücken mußten, um den Kräftezustand der armen Patienten zu heben und schließlich die Hg-Kuren doch zu ermöglichen. Seit der Salvarsanära hat sich das mit einem Schlage geändert; gerade die Lues maligna war es, wo auch das Salvarsan seine schönsten, weil unmittelbarsten Triumphe gefeiert hat, die selbst seine Gegner anerkennen mußten; daß in dieser Hinsicht das Neosalvarsan keinesfalls hinter seinem Ahnen bleiben wird, beweist dieser Fall am eklatantesten.

Ueber das weitere Los des Patienten berichte ich nur so viel, daß die Geschwüre 14 Tage nach der ersten Infusion alle abgeheilt und überhäutet waren, Patient in vier Wochen 15 Kilo zugenommen hat und nach der vierten Infusion (bisher hat er keine andere Behandlung bekommen) eine Inunktionskur eingeleitet wurde, welche er während seines weiteren klinischen Aufenthaltes ausgezeichnet vertrug; am 2. Juli wurde er mit fast ganz negativer Wa.R. und in bestem Wohlbefinden entlassen mit der Weisung, eine Badekur durchzumachen, während dieser Zeit die Inunktionen fortzusetzen und im September sich wiederum vorzustellen.

Solche Fälle bedürfen wohl keines Kommentars, beweisen aber auch zur Genüge, daß die Kunst der Salvarsan- (und Neosalvarsan-) Behandlung nicht gerade in der Verabreichung zu hoher Dosen besteht. Mit Recht konnte ich schon damals, als ich den Patienten vorgestellt habe, vor meiner Zuhörerschaft sagen, daß ich garnicht einsehe, weshalb ich durch die Anwendung einer zu hohen Dose meinen Patienten der Gefahr einer schweren, eventuell sogar tödlichen Intoxikation hätte aussetzen sollen, wo es doch ganz unmöglich ist, daß eine selbst noch so hohe Dose eine bessere Heilwirkung entfaltet hätte, als die von mir angewandte, ganz bescheidene und von

vielen Autoren verpönte kleine, ungefähr 0,26 Salvarsan entsprechende Dose von nur 0,4 Neosalvarsan.

Ich bin fest überzeugt, daß uns die Kupierung der Syphilis in einem, wenn auch kleineren Teil jener Fälle, wo die Bedingungen hierfür günstig sind — also bei ganz frischen Sklerosen — auch mit kleinen Dosen von Neosalvarsan, noch besser mit diesen + Hg ebenso gelingen wird, wie mir dies bereits in mehreren Fällen auch mit Salvarsan — wenigstens allem Anscheine nach — gelungen ist¹⁾; Unmögliches sollen wir aber nicht anstreben, und eben deshalb sollen wir jene wunderbaren Heilerfolge, welche das Neosalvarsan ebenso oder noch mehr zeitigen wird, wie das Salvarsan sie gezeitigt hat und welche man auch mit vorsichtigen kleinen Dosen — ohne jede Gefahr der Intoxikation aber nur mit solchen — erreichen kann, nicht aufs Spiel setzen.

Zusammenfassung. Das Neosalvarsan scheint ein ebenso mächtiges Antisyphiliticum wie das Salvarsan zu sein; da aber seine Anwendung besonders bei der intravenösen Form viel einfacher ist, so bedeutet es dem Salvarsan gegenüber gewiß einen Fortschritt.

Es scheint auch weniger toxisch wie Salvarsan zu wirken, doch ist bei seiner Anwendung — besonders in intravenöser Form — ebenfalls Vorsicht geboten und die Anwendung zu hoher Einzeldosen überhaupt, sowie die in sehr kurzen Abständen erfolgte Wiederholung der Infusionen hier ebenso wie beim Salvarsan unbedingt zu meiden, was umso leichter geschehen kann, als ebenso prompte Heilwirkungen, nur ohne jede Gefahr der Intoxikation — hier ebenso wie beim Salvarsan — allem Anscheine nach auch mit vorsichtigen kleinen Dosen erzielt werden können.