

Aus der Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechts-
krankheiten in Königsberg (Direktor Prof. Scholtz).

Über die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus.

Von Dr. E. Riebes, ehemal. I. Assistent der Klinik.

Seitdem sich in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit mehr den arsenhaltigen Heilmitteln zugewandt hat, wurden auch genaue chemische Untersuchungen angestellt über ihre Resorption und Ausscheidung im tierischen Körper. Im Vordergrund des Interesses stand natürlich das Salvarsan und seine Vorläufer.

Zunächst will ich die Resultate bezüglich des Atoxyls kurz zusammenfassen:

Der chemische Nachweis greift entweder an der Amidogruppe an. So fanden Ehrlich und Bertheim,¹⁾ daß diazotiertes Atoxyl durch β -Naphthylaminzusatz einen roten Azofarbstoff bildet (im Gegensatz zum Salvarsan). Oder es werden die verschiedenen Methoden der anorganischen Chemie zur Bestimmung der Arsenkomponente benutzt.

Es ergab sich, daß das subkutan einverleibte Atoxyl (bei Tier und Mensch) bald nach der Injektion beginnend in 9—24 Stunden bis zu 90% unzersetzt den Körper vorwiegend durch die Nieren verläßt,²⁾ während sich geringe Arsenmengen noch nach Tagen im Urin nachweisen lassen. Bei wiederholten Injektionen wird die Ausscheidung allerdings erheblich verzögert.³⁾ Demgemäß wurde häufig in den inneren Organen besonders der Leber Arsen gefunden. Das Zentralnervensystem war meist frei.⁴⁾

Ähnlich schnell erfolgt die Ausscheidung des Arsazetins (vollständig in 2 Tagen)⁵⁾.

¹⁾ Berichte der deutschen chem. Gesellsch. 1907. 20./VII.

²⁾ Lockemann und Pancke. Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 34. Welscher. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LXXXIX. p. 30. Igersheim und Rotmann. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. LIX. p. 256.

³⁾ Igersheim und Rotmann a. a. O.

⁴⁾ Uhlenhuth, Hübner und Woithe. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1908. Bd. XXXVII.

⁵⁾ Pischer und Hoppe. Münch. med. Woch. 1909. Nr. 29.

Immerhin fallen ganz erhebliche Widersprüche in den Resultaten verschiedener Untersucher auf.¹⁾

Beim Salvarsan selbst sei zuerst von der intramuskulären Inkorporation die Rede. Als ich vor 2 Jahren von Herrn Prof. Scholtz die Anregung erhielt, mich hierüber durch quantitative Analysen beim Kaninchen zu orientieren, hatte ich mit der Auswahl einer zweckmäßigen Zerstörungs- und Nachweismethode zu beginnen. Hierbei durfte ich mich der freundlichen Anleitung des Herrn Prof. Rupp in seinem chem. pharm. Institute und der Hilfe des I. Assistenten Dr. Lehmann erfreuen. Da ich meines ärztlichen Dienstes wegen besonderen Wert auf die Schnelligkeit der analytischen Arbeiten legen mußte, wurde zur Zerstörung der organischen Substanz, welche bei diesen Arbeiten stets viel Mühe und Zeit beansprucht, die relativ rasch arbeitende Methode mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure angewandt, wie es Rupp und Lehmann beschreiben:²⁾

5—20 g des krümelig feuchten Untersuchungsmaterials werden mit 10 g gepulvertem Kaliumpermanganat und darauf mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure möglichst gleichmäßig gemischt. Die Mischung wird auf einem siedenden Wasserbad 15 Minuten lang erwärmt und während dieser Zeit häufig durchgearbeitet. Der noch warme, fast pulverige Rückstand wird unter beständigem Umrühren in kleinen Portionen mit 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure und bald darauf mit 30 ccm Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt. Sobald die Flüssigkeit nicht mehr schäumt, gießt man sie in einen Kjeldahlkolben um und spült die Schale mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure nach.

Die vorher mit Salvarsan injizierten Muskeln wurden also in einer Fleischmaschine gemahlen und dann in dieser Weise behandelt. Verschiedentlich zerkleinerte ich sie noch intensiver durch Pepsin-Schwefelsäureverdauung im Brutschrank. Öfters resultierte zwar nach der Zerstörung eine wasserklare Lösung ohne jeden Krümel, aber doch nie eine vollkommene Mineralisierung; denn bei langem Kochen trat immer Verkohlung ein.

Der Arsennachweis selber wurde dann nach Art des Schneider-Fyfe-Beckurtschen Verfahrens vorgenommen. Ich zitiere wieder Rupp und Lehmann:

„Zu der oben beschriebenen Lösung fügt man 5 g entwässertes oder 10 g kristallisiertes Ferrosulfat hinzu, kühlt ab, gibt nunmehr 50 g Na-

¹⁾ z. B. Rabow und Stryzowski. *Therapeut. Monatshefte*. 1908. Nr. 4. p. 197 und Lockmann und Pancke a. a. O. — Blumenthal. *Deutsche med. Woch.* 1907. p. 1065 etc. und Croner und Seligmann. *Deutsche med. Woch.* 1907. Nr. 25.

²⁾ *Archiv f. Pharmazie*. Bd. CCL. Heft 5. p. 382.

triumchlorid zu und destilliert unter Benutzung eines Kjeldahl-Kugelaufsatzes auf dem Sandbad. Der nach unten abgebogene Außenschenkel des Aufsatzes ist durch ein Schlauchstück pendelnd mit einem 30—40 cm langen Glasrohr verbunden, das in einen geräumigen Erlenmeyerkolben mit 40 g Natriumbikarbonat und 100 ccm Wasser taucht. Ist in dem öfters umzuschwenkenden Kolben alles feste Bikarbonat verschwunden, so unterbricht man die Destillation durch Lüften des Aufsatzstopfens oder löst die Schlauchverbindung und spült das Glasrohr mit etwas Wasser nach. Das Destillat läßt man erkalten, alkalisiert es nötigenfalls mit Bikarbonat, filtriert¹⁾ und titriert mit $\frac{n}{10}$ bzw. $\frac{n}{100}$ Jodlösung und Stärke.

0.05 ccm $\frac{n}{10}$ bzw. 0.5 ccm $\frac{n}{100}$ Jod werden vom Titrationsverbrauch als Korrekturwert in Abzug gebracht.

So gelingt es, in 2—3 Stunden eine Analyse fertig zu machen.

Anfangs probierte ich noch andere Zerstörungsmethoden (z. B. Chlorat und Salzsäure; rauchende Salpetersäure und Schwefelsäure). Alle nahmen jedoch zu viel Zeit in Anspruch und diesen Teil der Arbeit dem Wartepersonal überlassen — wie es anderwärts geschehen ist — wollte ich nicht.

Außer der Jodtitrierung wurden von mir auch noch andere quantitativ analytische Verfahren erprobt. Sehr empfindlich ist das Gutzeit-sche (Material + Wasserstoff in statu nascendi verfärbt proportional der As-Menge einen Streifen Sublimatpapier). Es gelang $\frac{1}{1000}$ mg von $\frac{4}{1000}$ zu unterscheiden. Aber trotz gleicher Gewichtsmenge Zink erhielt ich bei gleicher As-Menge verschiedene Resultate; vielleicht weil mehr als das Gewicht der Zinkkörner ihre Gesamtoberfläche für die Geschwindigkeit des Gaststromes ausschlaggebend ist.

Zur bloß qualitativen Analyse beim Salvarsan wurde diese Methode von Stumpke und Siegfried²⁾ verwendet.

Ich benutzte in solchen Fällen wie Greven³⁾ das Penicillium brevicaula. Als Vorarbeit für meine quantitativen Arsenbefunde stellte ich zunächst mit der erwähnten Methode den Prozentgehalt des Salvarsans an Arsen fest. Schon begann ich an unseren Methoden irre zu werden, weil wir beim Altsalvarsan immer nur etwa 31% fanden anstatt 34.2, wie die Formel will. Da stellte Gäbel⁴⁾ im Einverständnis mit Exz. Ehrlich fest, daß jeder Salvarsanmolekül 2 Moleküle Kristallwasser enthält und also auch unser Ergebnis⁵⁾ von 31% richtig war. Neosalvarsan enthält etwa 22% Arsen.

Viele Versuche am toten Kaninchenmuskel, Beugemuskulatur der hinteren Oberschenkel, ergaben, daß bei einer injizierten Menge von 0.1 Altsalvarsan der durchschnittliche Arsenverlust bloß durch die Methode

¹⁾ 1 ccm $\frac{n}{10}$ J = 0.003748 g As bzw. 0.00495 g As₂O₃,
1 ccm $\frac{n}{100}$ J = 0.0003748 g As bzw. 0.000495 g As₂O₃.

²⁾ Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 39.

³⁾ Greven. Münch. med. Woch. 1910. p. 2079.

⁴⁾ Apotheker-Zeitung. Nr. 22. 1911. p. 215.

⁵⁾ Rupp und Lehmann. Apotheker-Zeitung. 1912. Nr. 57.

(Spritze, Fleischmaschine, obwohl leeres Fleisch nachgemahlen und mitzerstört wird) in Altsalvarsan umgerechnet bei Alt- und Neosalvarsan etwa 0.02 beträgt.

Am lebenden Tier wurde zunächst der Einfluß der Lösungsmethode des Altsalvarsans auf die Resorption geprüft. Das Resultat dieser 8 Versuche zeigt folgende Tabelle:

	0.1 = 0.08 für die Analyse neutraler Brei nach Wechselmann	0.1 = 0.08 für die Analyse alkalische Lösung nach Alt
Nach 15 Minuten .	0.069	0.058
„ 20 Stunden .	0.034	0.029
„ 2 Wochen .	0.04	0.031
„ 10 Wochen .	0.0032	0.003

Gleich hier zeigte sich, daß, obwohl immer Tiere von 1000—1200 g genommen wurden, die Resultate sehr wechselten, so daß hier zufällig nach 2 Wochen das Depôt noch größer war als nach 20 Stunden.

Immerhin scheint es, als ob schon innerhalb der ersten 20 Stunden über 60% Salvarsan resorbiert werden und als ob besonders in dieser ersten Zeit die Aufsaugung der alkalischen Lösung rascher erfolgt.

Als eine der Ursachen für die Verschiedenheit in den Analysenresultaten kommt in Betracht, daß häufig ein unberechenbarer Teil des Salvarsans in den Gefäßsulcus zwischen den Muskeln fließt, wobei dann die Resorptionsmöglichkeiten wohl günstiger sind.

Um den Einfluß verschiedener Quantitäten der injizierten Flüssigkeit kennen zu lernen, wurden die 8 Versuche der folgenden Tabelle angestellt.

Alkalische Lösung nach 40 Stunden

Durchschnitt von	im Depôt
0.05 (3 Analysen) in etwa $\frac{1}{2}$ ccm	= 0.014 = 28%
0.15 (3 Analysen) in etwa 2 ccm	= 0.02 = 13%
0.1 in etwa 1 ccm	= 0.038 = 38%
0.1 in etwa 3 ccm	= 0.017 = 17%

Hiernach scheint die Resorption um so größer zu sein, je größer die verwandte Flüssigkeitsmenge war, teils wohl wegen günstigerer Aufnahmebedingungen infolge der weiteren Verteilung der Flüssigkeit im Gewebe, teils wegen größerer Verluste bei Herausschälung und Verarbeitung des Muskels. Allerdings schwankte in den einzelnen Fällen auch bei identischer Versuchsanordnung der im Depôt gefundene Arsengehalt nicht unerheblich. So finden wir bei 0·1 in 1 *ccm* einmal (siehe nächste Tabelle) schon nach 20 Stunden bloß noch 0·026 = 26% im Depôt lagern.

Auch beim Menschen sind die Befunde sehr verschieden. Ich fand z. B. in einem Depôt unbekannter Größe am Rücken noch nach 12 Wochen etwa 1 *mg* Arsen, Rainoldi¹⁾ 45 Tage nach 0·5 subkutan aber nichts mehr.

Um Alt- und Neosalvarsan zu vergleichen, wurde für die weiteren Experimente 0·1 Altsalvarsan in möglichst 1 *ccm* alkalischem, Neosalvarsan in der entsprechenden Menge destilliertem Wasser gelöst injiziert.

Ich stelle die Ergebnisse in einer Tabelle einander gegenüber:

	Altsalvarsan 0·1	Neosalvarsan 0·1, Alt entsprechend
Untersuchung der Depôts nach	durchschnittlich gefundene Menge	durchschnittlich gefundene Menge
15 Minuten	0·06 (8 Analysen)	0·05 (4 Analysen)
1½ Stunden	0·05 (3 ")	0·05 (4 ")
20 Stunden	0·026 (3 ")	0·006 (6 ")
1 Woche	— ")	0·0034 (4 ")
2 Wochen	0·025 (4 Analysen)	— ")
6 Wochen	0·02 (2 ")	Spuren (2 Analysen)
10 Wochen	0·0028 (2 ")	Nichts (1 Analyse)

Hierzu bemerke ich, daß beim Neosalvarsan die Resultate von Versuchen, welche unter gleichen Bedingungen angestellt wurden, ebenfalls nicht unerheblich untereinander differieren.

Nach einer Woche zeigte z. B. der höchste Analysenwert 0·006, der niedrigste nichts.

Jedenfalls ist aber die Resorption in den ersten 20 Stun-

¹⁾ Reinoldi. Rivista ospedal. Bd. XI. Nr. 11.

den am größten und das Neosalvarsan wird schneller resorbiert als das alte.

Während beim Altsalvarsan (Altsche Lösung) unter Berücksichtigung des Arsenverlustes bei der Einspritzung offenbar nur etwas mehr als die Hälfte innerhalb der ersten 20 Stunden resorbiert wird, der Rest dann aber lange Zeit liegen bleibt und erst nach ca. 10 Wochen fast vollständig verarbeitet und aufgenommen worden ist, geht die Resorption beim Neosalvarsan schon innerhalb der ersten 20 Stunden weit rascher vor sich und es bleibt nur ein unbedeutender Bruchteil des injizierten Arsens liegen, der nach etwa 6 Wochen aber auch völlig oder so gut wie völlig aufgenommen ist.

Zwei Experimente mit Kaninchen, von denen das erste eine Woche vor dem Salvarsan jeden zweiten Tag wechselnde Mengen Jodipin, das zweite Salizylquecksilber bekommen hatten, boten gar keine Stütze für die Aussicht, daß Jod die Resorption beschleunige, Hg sie verzögere, wie Greven¹⁾ angibt.

Weiter suchte ich festzustellen, ob in den Depots das Salvarsan unverändert liegen bleibt, oder vielleicht zersetzt wird. Salvarsan als solches vermögen wir allerdings nicht direkt und mit Sicherheit nachzuweisen, doch gaben mir in einer größeren Versuchsreihe die Depots noch bis zu 10 Wochen nach der Injektion die charakteristische Farbenreaktion für das Vorhandensein der Amidogruppe, so daß die Annahme, es liege dort unverändertes Salvarsan, wahrscheinlich wird.

Mikroskopische Versuche, mittels dieser Farbreaktionen über die Art der Resorption detaillierten Aufschluß zu gewinnen, waren dagegen ohne verwertbares Ergebnis. Ich probierte in dieser Hinsicht zunächst verschiedene Modifikationen der Naphthylaminreaktion²⁾ an Gefrierschnitten. Als dann die Methoden von Tryb³⁾ veröffentlicht wurden, zog ich auch die Schwärzung des Salvarsans durch Osmiumsäuredämpfe für meine Untersuchungen heran, und konnte die Befunde jenes Autors von Salvarsan in der Umgebung der Depots bestätigen, während mir das mit den Organen nicht überzeugend gelang.

¹⁾ Greven. Münch. med. Wochenschr. 1910. p. 207.

²⁾ Z. B. Gäbel. Archiv der Pharmazie. Bd. CCXLIX. Heft 1. p. 53.

³⁾ Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. LII. p. 405.

Was die histologischen Verhältnisse des Depots selbst betrifft, so zeigten die systematischen Untersuchungen von Scholtz und Salzberger,⁴⁾ daß beim Altsalvarsan schon nach 24 Stunden eine vollkommene Nekrotisierung der gesamten getroffenen Gewebe statthat, mit Zugrundegehen der Muskelkerne und Thrombosierung der Gefäße. Damit stimmt mein Befund gut überein, daß ein sehr großer Prozentsatz des injizierten Salvarsans bereits in den ersten 24 Stunden resorbiert wird. Interessant ist, daß trotz der makroskopisch und mikroskopisch scharfen Demarkation (Leukozytenwall) nicht bloß die direkt lokal vernichteten Nerven über diese Grenze hinaus degenerieren, sondern daß auch trotz größerer Entfernung der Ischiadikus beim Kaninchen mit verändert gefunden wurde.¹⁾

Für die Nekrose selbst macht Tommasi die alkalische Reaktion als solche verantwortlich. Demgemäß waren bei der fast neutralen Neosalvarsanlösung andere Resultate zu erwarten, und in der Tat ist nach meinen Untersuchungen am Kaninchen beim Neosalvarsan nach 24 Stunden weder makroskopisch noch mikroskopisch die Demarkation deutlich; die Muskelkerne sind noch ziemlich gut färbbar und körnig, schollig ausgefallenes Salvarsan findet sich nicht. Sofort nach der Injektion des Neosalvarsans sieht man die Muskelbündel an der betreffenden Stelle auseinandergedrückt, die Muskelbündel selbst erscheinen etwas geschrumpft. Nach Färbung mit van Gieson tingieren sie sich weniger gut und erscheinen mehr grau, und auch die Kerne zeigen bereits ein schlechtes Färbevermögen. Diese Veränderungen gehen ganz allmählich und ohne scharfe Grenze in die normale Muskelsubstanz über, ein Zeichen dafür, daß sich das Medikament ganz diffus in der Muskulatur ausbreitet. Nach 3 Tagen ist das Bild wenig verändert, und nur in der Peripherie des Injektionsherdes findet sich eine leichte Infiltration mit Rundzellen und etwas Bindegewebsneubildung.

Nach 8 Tagen ist die Bindegewebsneubildung und Kern-

⁴⁾ Über die lokale Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe. Archiv 107. p. 161.

¹⁾ Tommasi. Giornale italiano d. M. V. I. d. P. Bd. LIII. Nr. 4. p. 12.

anhäufung in der Peripherie des Injektionsherdes etwas stärker, aber bei weitem nicht so intensiv und scharf begrenzt wie bei Altsalvarsan, und niemals wird der Herd völlig eingekapselt, wie das bei Altsalvarsan die Regel ist, selbst wenn es in alkalischer Lösung nach Alt injiziert wurde.

Auch der Injektionsherd wird jetzt mehr und mehr von Rundzellen und Bindegewebsneubildung durchsetzt und damit die völlige Resorption desselben angebahnt.

In den inneren Organen hat man den Nachweis des Salvarsans und die Art seiner Verbreitung teils auf histologischem, teils auf chemischem Wege klarzustellen versucht.

Histologisch glaubten Tryb¹⁾ und später Katz²⁾ mit dem Rongalitweißverfahren in den inneren Organen, besonders den Leberzellen, „Salvarsanpartikel“ festgestellt zu haben. Diese Angaben konnte ich nicht mehr nachprüfen.

Chemisch quantitativ fand Bornstein³⁾ nach subkutaner Injektion von 0.025 Altsalvarsan beim Kaninchen nach 40 Stunden (seine As_2O_3 -Zahlen in Salvarsan umgerechnet) über die Hälfte in Urin, Kot, Blut, Organen, Muskeln und Knochen wieder, und zwar in Leber, Milz und Nieren etwa $\frac{1}{6}$ der injizierten Menge.

Ich selbst bekam in 26 Analysen dieser Organe geringere Werte, meistens bloß Spuren. Das höchste war 0.0013 nach 2 Wochen. Das wäre also auch etwa $\frac{1}{6}$ des verwendeten Salvarsans.

Im Gehirn hatte ich nie ein positives Ergebnis (26 Analysen).

Im Kaninchenblut zeigte sich mir jedoch durch das *Penicillium brevicaulis* in der Zeit von 15 Minuten bis 40 Stunden nach der Injektion Arsen.

Heuser⁴⁾ fand es im Blut beim Menschen einmal noch 4 Monate nach einer unbekannten Salvarsandosis.

Über die Ausscheidung im Urin habe ich keine Tierversuche gemacht, da in der Literatur eine große Anzahl Befunde niedergelegt sind.

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Katz. Inaugur.-Dissert. Bonn. 1912.

³⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1912. p. 112.

⁴⁾ Medizin. Klinik. 1911. Nr. 15.

Die Ausscheidung beginnt nach den meisten Autoren sehr schnell, etwa nach 25 Minuten¹⁾ und wechselt dann trotz gleicher Dosis außerordentlich.

Ein erheblicher Prozentsatz, der zeitweilig größer als im Urin ist, verläßt den Körper mit dem Kot.²⁾

Während meistens nach etwa 18 Tagen das Arsen in Urin und Kot nicht mehr zu finden ist, gelang sein Nachweis beim Menschen — allerdings in ganz geringen Mengen — manchmal noch nach 8 Monaten.³⁾

Jedenfalls ist also, abgesehen von diesen weitgehenden Differenzen der Einzelfälle, immer der Aufenthalt des Salvarsans im tierischen Körper bei intramuskulärer Injektion ein erheblich längerer als beim Atoxyl und Arsazetin.

Auch bei der intravenösen Injektion wird das Arsen bei Salvarsaninjektionen nach Bornstein⁴⁾ langsamer wie nach Einspritzungen von Arsazetin oder Atoxyl ausgeschieden, immerhin ist der Unterschied nicht so erheblich, da hierbei auch bei Salvarsaninjektionen das Arsen zum größten Teil recht rasch eliminiert wird.

Die Verarbeitung des Salvarsans bei intravenöser Injektion steht jetzt natürlich im Vordergrund des Interesses.

Ich selbst prüfte zunächst das Verhalten der charakteristischen Amidogruppe des Salvarsans im Urin der damit Behandelten. Nachdem mir die oben erwähnte α -Naphthylaminmethode recht unsichere Resultate gegeben hatte, ging ich zu der von Abelin⁵⁾ ausgearbeiteten mit Resorzin über. Ich zitiere sie nach der Schweizer Wochenschrift für Chemie und Pharmazie 1911, p. 626.

5—7 cm³ Urin werden unter der Wasserleitung abgekühlt, mit 3—4 Tropfen HCl dilutum angesäuert und mit 3 Tropfen einer 1/2% Natriumnitritlösung versetzt. Meistens wird diese Menge Natriumnitrit genügen. Es läßt sich leicht nachprüfen, ob genügend Natriumnitrit zugegen ist, indem man 1 Tropfen der Flüssigkeit mit Hilfe eines Glasstabes auf Jodkaliumstärkepapier bringt. Die Diazotierung ist beendet, wenn auf dem Papier ein dunkler Fleck entsteht, der auch nach etwa 1 Minute nicht verschwindet. Falls es sich dabei zeigt, daß zu wenig Natriumnitrit zugefügt wurde, indem kein dunkler Fleck entsteht, oder derselbe rasch wieder verschwindet, so fügt man noch einige Tropfen zu.

In einem zweiten Reagensglase stellt man sich eine alkalische Resorzinlösung her, indem man 0.3 Resorcinum purissimum in 3—5 cm³

¹⁾ Greven. Münchn. med. Wochenschr. 1910. p. 2079. Merkuriew. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 16.

²⁾ Fischer und Hoppe. M. M. 1910. p. 1530. Frenkel. Navarrart, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30.

³⁾ Heuser. Med. Klinik. 1911. Nr. 15.

⁴⁾ A. a. O.

⁵⁾ Münchn. Med. 1911. p. 1002.

Wasser löst und 2—3 cm³ 20% Natriumkarbonatlösung zufügt. Man läßt nun zu dieser alkalischen farblosen Resorzinlösung tropfenweise den mit salpetriger Säure behandelten Urin langsam zufließen. Bei Gegenwart von Salvarsan färbt sich die Resorzinlösung rot, bei Abwesenheit entsteht eine Gelbfärbung. Die Resorzinlösung ist immer frisch zu bereiten. Bei der Reaktion muß die Resorzinlösung alkalisch bleiben. Freie Mineralsäure verhindert die Farbstoffbildung.

Sehr zahlreiche Kontrollen mit wechselnden Bedingungen erwiesen mir das Verfahren als brauchbar und schützten es gegen mancherlei Angriffe.¹⁾ So ergab sich in voller Übereinstimmung mit Abelin,²⁾ daß die Ausscheidung schon sehr schnell (5 Minuten) einsetzt und meistens nach 7 Stunden der Nachweis nicht mehr gelingt. In 13 von meinen 65 Fällen hatte ich noch nach 9 und nur in 4 noch nach 12 Stunden einwandfreie Rotfärbung. Erwähnt sei, daß im Gegensatz hierzu Escallon,³⁾ soviel ich sehe als einziger, sogar noch nach 59 Stunden die Abelinsche Reaktion im Harn positiv fand. Als eventuelle Ursachen für die Verschiedenheit der Ausscheidungszeiten wurde systematisch geprüft die Höhe der Dosis, vorangegangener Quecksilber- oder Jodgebrauch (siehe oben Greven) und vorherige Salvarsaninjektionen. Irgend eine regelmäßige Abhängigkeit von diesen Faktoren fand ich nicht. Eben so wenig zeigten je 12 mit Alt- und Neosalvarsan unter sonst gleichen Bedingungen behandelte Fälle verwertbare zeitliche Differenzen in dem Urinbefunde. Um einen Anhaltspunkt über die Konzentration des gefundenen Salvarsans zu haben, machte ich jeweils Vergleichsreaktionen mit bekannten Mengen und verglich die Farbe. Die untere Grenze der Nachweismöglichkeit im Urin scheint hiernach etwa bei $\frac{1}{60000}$ bis $\frac{1}{80000}$ zu liegen.

Auch in 3 Parallelversuchen, bei denen in dem 1 bis 4 Stunden nach der Injektion gelassenem Urin der Anfangsgehalt chemisch bestimmt und gleichzeitig die Salvarsanmenge nach der Intensität der Abelinschen Reaktion in dieser Weise geschätzt wurde, erzielten wir für die ersten 2 Stunden fast identische Zahlen.

¹⁾ Beisele M. M. 1911. p. 1313.

²⁾ a. a. O. und M. M. 1911. Nr. 33.

³⁾ Escallon. Lyon med. Bd. CXIX. p. 377.

Die Resultate der angegebenen kolorimetrischen Bestimmung des Salvarsans im Urin dürften also tatsächlich verwertbar sein.

Unseren Versuchen zufolge schwankt danach die Menge des in den ersten 9 Stunden ausgeschiedenen Salvarsans ganz erheblich, und zwar im allgemeinen regellos in 65 Fällen zwischen Spuren und $\frac{1}{10}$ des injizierten Quantums. Den höchsten Wert haben allerdings deutlich diejenigen Patienten, bei welchen wir in 2 Tagen 3 Injektionen machten und nach der 3. Injektion untersuchten. Und diese Fälle sind es auch, in denen ich noch nach 4 Stunden die Resorzinreaktion im Serum fand, während sie hier sonst nach 3 Stunden schon negativ ist, wie auch Abelin zeigte.¹⁾ Bei mehreren in Intervallen von einigen Stunden vorgenommenen Injektionen geht also die Ausscheidung des Salvarsans allmählich langsamer vonstatten.

Merkwürdigerweise war sehr häufig die Salvarsan-Konzentration im Blute schon 1 Stunde nach der Infusion geringer als in dem in der 2. und 3. Stunde abgesonderten Harn. Es scheint danach das Salvarsan nicht einfach durch Filtration durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Ohne hier auf das schwierige Gebiet der Nierenphysiologie näher einzugehen, möchte ich nur noch kurz erwähnen, daß auch Stumpke und Siegfried gelegentlich bei positivem Arsenbefunde im Urin einen negativen Befund in den Nieren hatten.

Der einzige von unseren Patienten, welcher trotz klinisch nicht nachweisbarer Nierenveränderung noch nach 19 Stunden eine Rotfärbung im Serum hatte, die auf eine Konzentration von 1:20.000 schließen ließ, ist übrigens nach 3 Tagen völligen Wohlbefindens unter akuten Gehirnsymptomen gestorben, worüber an anderer Stelle berichtet worden ist.²⁾ Das kann vielleicht einen Hinweis auf die Pathogenese des Salvarsantodes geben.

Im Erbrochenen konnte ich nur einmal unter 7 Fällen Salvarsan 1 und 2 Stunden p. inj. feststellen. Es war zufällig die einzige von unseren Patienten, welche während der

¹⁾ Abelin. Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 2.

²⁾ Scholtz und Riebes. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

Injektion einen sogenannten „anaphylaktischen“ Anfall bekam.¹⁾ Im Urin war der Nachweis erst 3 Stunden später positiv.

Ähnliche Resultate erwähnt Ullmann in seiner großen zusammenfassenden Arbeit über das vorliegende Thema, die mir leider erst nach Beendigung meines Manuskriptes zu Gesicht kam.²⁾

Während also auch bei der intravenösen Methode wie beim Atoxyl die Amidogruppe im Blut und Harn nur kurze Zeit nachweisbar ist, findet man die Arsenkomponente ganz erheblich länger³⁾.

Ahnlich wie bei der intramuskulären Applikation⁴⁾ schwankt dabei die Dauer des Nachweises im Urin in den einzelnen Fällen ohne jede erkennbare Abhängigkeit von der Dosis sehr erheblich, nämlich zwischen 5 Tagen⁵⁾ und 2 Monaten.⁶⁾ Im Blute war Arsen einmal noch 1½ Monate nach einer unbekannten Dosis vorhanden.⁷⁾

Ebenso wechselnd ist der Befund in den inneren Organen.

Bornstein (a. a. O.) wies hier beim Kaninchen 40 Stunden nach 0.025 Salvarsan (Arsen in Salvarsan umgerechnet) etwa die Hälfte der injizierten Menge nach, und noch nach 8 Tagen über ein Drittel. Das stimmt übrigens mit den Untersuchungen von Muto und Sanno⁸⁾ überein, welche mit Mutos Methode (Ammoniummagnesiumarsenat) fanden, daß die Arsenausscheidung mit 4—6 Tagen ihren Maximalwert erreicht und in 8 Tagen $\frac{2}{3}$ der injizierten Dosis beträgt.

Jedenfalls ist bei der intravenösen Methode die sekundäre Depotbildung in den Organen wesentlich größer als bei der intramuskulären.

Von manchen Autoren ist dieser sekundären Depotbildung eine große therapeutische Bedeutung beigelegt worden. Uns selbst ist es recht zweifelhaft, ob diese Arsendepots eine

¹⁾ Scholtz und Riebes. Dermatol. Wochenschr. Bd. LIV. p. 695.

²⁾ Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. CXIV. p. 559.

³⁾ Saccone Riforma med. 1912. Nr. 12.

⁴⁾ Merkuriew. a. a. O.

⁵⁾ Deville. Gaz. internaz. di Med. e Chir. 1911. Nr. 36.

⁶⁾ Heuser. a. a. O. Ullmann. Wiener klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 4.

⁷⁾ Heuser. a. a. O.

⁸⁾ Muto und Sanno. Therapeut. Monatshefte. Oktober 1911.

irgendwie nennenswerte therapeutische Wirkung entfalten, und wir glauben, daß der therapeutische Effekt im wesentlichen davon abhängt, wieviel und wie lange unverändertes Salvarsan im Körper zirkuliert. Ganz davon abgesehen, daß diese unsere Anschauung den Vorstellungen Ehrlichs über die Wirkungsweise des Salvarsans entspricht, und die Tierexperimente durchaus gegen eine therapeutische Wirkung dieser Depots sprechen (Fehlen einer länger dauernden präventiven Wirkung des Salvarsans), so drängen auch die klinischen Beobachtungen zu dieser Auffassung, denn die außerordentlich guten Resultate, welche wir mit mehrmaligen kurz aufeinander folgenden kleinen Salvarsaninjektionen erhalten haben, sind am einfachsten damit zu erklären, daß unter diesen Bedingungen 24—36 Stunden lang fast dauernd Salvarsan im Körper kreist und der therapeutische Effekt eben wesentlich davon abhängt, wie lange unverändertes Salvarsan im Körper zirkuliert. Daß andererseits auch eine einmalige Injektion schon einer relativ kleinen Salvarsandosierung (0.25—0.3) einen recht erheblichen Effekt hat, und größere Dosen nicht erheblich mehr leisten, zeigen nicht nur klinische Beobachtungen, sondern auch Untersuchungen bezüglich des Verschwindens der Spirochaeten nach Salvarsanbehandlung. Bei je 25 mit Salvarsan und Neosalvarsan behandelten Fällen konnte ich feststellen, daß selbst nach Injektion von nur 0.2 Salvarsan die Spirochaeten nach 12 Stunden in den verschiedensten vorher reichlich spirochaetenhaltigen Effloreszenzen in der Regel nicht mehr nachweisbar waren. Nach Injektion von 0.3 verschwinden die Spirochaeten noch prompter und schneller und sind nach meinen Untersuchungen (bei Durchmusterung von ca. 20 Gesichtsfeldern) meist schon nach 4 Stunden in den Präparaten nicht mehr zu finden. Dagegen ist eine noch intensivere Wirkung von größeren Dosen (0.5—0.6) auf die Spirochaeten auf diese Weise nicht zu konstatieren.

Neosalvarsan stand dem Salvarsan hinsichtlich der Wirkung auf die Spirochaeten bei Verwendung gleicher Salvarsanmengen übrigens ein wenig nach.

Mit wiederholter Infusion scheinen die Organe ihr Vermögen, Arsen

zu fixieren, noch zu steigern, besonders die Leber,¹⁾ wie u. a. die Untersuchungen Ritters²⁾ zeigen.

Das hängt wohl damit zusammen, daß ein großer Teil nicht durch die Nieren, sondern durch den Darm ausgeschieden wird. Frenkel und Navassart³⁾ fanden sogar nach 0·4 intravenös als Maximum pro

Ritter wies übrigens auch im Gehirn (nach einer zweiten Injektion sogar noch am 40. Tage) Arsen nach, was mir in 4 Fällen beim Kaninchen (je 0·1 intravenös) nie gelang, weder mit dem Marchen-Apparat nach vollkommener Mineralisierung (Denigés), noch mit dem *Penicillium brevicaulis*.

Ich hatte allerdings das ganze Tier sorgfältig entblutet und von der Aorta aus durchspült. Dabei fand ich auch in der Leber nach 24 Stunden bloß etwa $\frac{5}{100}$ mg Arsen.

Mit *Penicillium brevicaulis* hatte ich auch am menschlichen Gehirn (dem oben erwähnten Todesfall und bei einem anderwärts nach Salvarsan gestorbenen Patienten) zweimal absolut negative Resultate. Eine Neurotropie scheint mir demgemäß chemisch unbewiesen, was ich auch bei der intramuskulären Methode fand (siehe oben).

Das Besprochene kurz zusammenfassend, möchte ich zum Schlusse folgendes sagen:

In jedem Falle ist der Aufenthalt von Arsen nach Salvarsan-Injektionen im Körper länger dauernd, als bei seinen Vorläufern Atoxyl und Arsazetin.

Ebenso wie bei diesen ist die Amidogruppe als solche nur kurze Zeit im Blut und Harn nachweisbar; im Muskeldepot selber aber noch nach 10 Wochen.

Schon in den ersten 20 Stunden werden jedoch ev. 60% von hier an den Körper abgegeben. Daß der Rest relativ lange — beim Neosalvarsan etwas kürzere Zeit — liegen bleibt, ehe die Resorption vollendet ist, wird auch durch histologische Untersuchungen bestätigt.

In den Organen, besonders in der Leber, findet eine Aufspeicherung statt, welche bei der intravenösen Methode erheblich größer ist. Bei wiederholten Injektionen tritt hier Kumulierung ein.

Die Ausscheidung des Salvarsans erfolgt durch Fäzes und Urin (selten im Erbrochenen) und geht bei rasch wiederholten Injektionen allmählich langsamer vonstatten. Länger als 4 bis 6 Stunden nach der Einspritzung ist aber nur höchst selten noch

¹⁾ Burnaschew. Runte Wratsch. 1912. Nr. 13. (Referat).

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1912. Nr. 4.

³⁾ Frenkel und Navassart. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30. die im Urin bloß 5·4, im Stuhl dagegen 10·3 mg Arsen.

Salvarsan im Urin zu finden. Im Schweiß wurden positive Befunde nicht erhoben.¹⁾ Arsen ist im Urin wie in den Organen noch monatelang in Spuren zu finden. Das Zentralnervensystem war meist frei von Arsen. Eine erkennbare Abhängigkeit der Ausscheidungszeit von der ursprünglichen Dosis ist nicht festgestellt.

Literatur.

1. Ehrlich und Berthelm. Berichte d. deutschen chemischen Gesellschaft. 1907. 20. VII. — 2. Lockemann und Paucke. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 34. — 3. Welander. Archiv für Dermatologie u. Syph. Bd. LXXXIX. p. 30. — 4. Igersheim und Rotmann. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. LIX. p. 256. — 5. Uhlenhuth, Hübner und Woithe. Arbeiten aus dem Königl. Gesundheitsamt. 1908. Bd. XXXVII. — 6. Fischer und Hoppe. Münchner med. Woche. 1909. Nr. 29. — 7. Rabow und Stryzowski. Therap. Monatshefte. 1908. Nr. 4. p. 197. — 8. Blumenthal. Deutsche med. Wochenschr. 1907. p. 1065. — 9. Croner und Seligmann. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 25. — 10. Rupp und Lehmann. Archiv der Pharmazie. Bd. CCL. Heft 5. p. 382. — 11. Stumpke und Siegfried. Deutsche med. Woche. 1911. Nr. 39. — 12. Greven. Münchner med. Wochenschr. 1910. p. 2079. — 13. Gäbel. Apotheker-Zeitung. 1911. Nr. 22. p. 215. — 14. Rupp und Lehmann. Apotheker-Zeitung. 1912. Nr. 57. — 15. Rainoldi. Rivista ospedal. Bd. XI. Nr. 11. — 16. Gäbel. Archiv der Pharmazie. Bd. CCXLIX. Heft 1. p. 53. — 17. Tryb. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. LII. p. 405. — 18. Scholtz und Salzberger. Archiv f. Dermatologie und Syphilis. Bd. CVII. p. 161. — 19. Tommasi. Giornale italiano d. M. v. e. d. P. Bd. LIII. Nr. 4. 1912. — 20. Katz. Inaug.-Dissert. Bonn. 1912. — 21. Bornstein. Deutsche med. Wochenschr. 1911. p. 112. — 22. Heuser. Med. Klinik. 1911. Nr. 15. — 23. Fischer und Hoppe. Münchn. med. Wochenschr. 1910. p. 1530. — 24. Merkuriew. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 16. — 25. Abelin. Münchn. med. Wochenschr. 1911. p. 1002. — 26. Derselbe. Münchn. med. Wochenschr. 1911. Nr. 33. — 27. Beisele. Münchn. med. Wochenschrift. 1911. p. 1313. — 28. Fleissig (Referat). Schweizer Wochenschrift für Chemie u. Pharmazie. 1911. p. 626. — 29. Hoppe. Monatsschr. f. prakt. Dermatologie. Bd. LII. p. 11. (Referat d. Berl. dermat. Gesellsch.) — 30. Escallon. Lyon med. Bd. CXIX. p. 377. — 31. Abelin. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 2. — 32. Saccone. Riforma med. 1912. Nr. 12. — 33. Deville. Gaz. intern. di Med. e Chir. 1911. Nr. 36. — 34. Ullmann. Wien. kl. Wochenschr. 1912. Nr. 4. — 35. Muto und Sanno. Therap. Monatshefte. Okt. 1911. — 36. Ritter. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 4. — 37. Frenkel Navassart. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30. — 38. Löhe. Virchows Archiv. Bd. CCVII. p. 3. (Hund 207 Tage As.) — 39. Burnaschew. Runk. Wratsch. 1912. Nr. 13. (Referat.) — 40. Scholtz und Riebes. Dermatol. Wochenschr. Bd. LIV. p. 695. — 41. Ullmann. Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. CXIV. p. 511. — 42. Ehrlich-Hata. Experimentelle Chemotherapie. p. 114. — 43. Scholtz und Riebes. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

Eingelaufen am 27. Oktober 1913.

¹⁾ Ullmann. a. a. O.