

daß ich zur Lösung des Neosalvarsans nur 2—5 g abgekochten Leitungswassers benötige, scheidet den „Wasserfehler“ völlig aus. Die Anfertigung der gebrauchsfertigen Lösung in der Rekordspritze macht alle Nebenapparate überflüssig. Ein Reagenzglas zum Aufkochen des Wassers, ein weiteres zum Auskochen der Kanüle, stellt das ganze Instrumentarium dar, dessen wir neben der Spritze benötigen. Durch die Anwendung konzentrierter Lösungen wird die Salvarsaninjektion Gemeingut aller Aerzte werden können, eine Forderung, die wir gerade in und nach dem Kriege im Interesse der wirksamen Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten nicht außer acht lassen sollten. Es ist mir gegenüber diesen unverkennbaren Vorteilen der Technik nicht recht verständlich gewesen, wieso einige Autoren immer noch an der Forderung der Infusion festhalten können. Sie führen Fälle an, in denen die Injektion angeblich Nachteile gehabt haben soll. Hier liegen einzig und allein Fehler in der Technik vor. Nachdem ich Anfang März 1912 mit der Injektion konzentrierter Lösungen (zunächst nur Salvarsan, dann seit dem Eintreffen des Neosalvarsans Mitte Mai 1912 nur dieses) begonnen habe, ist in meiner Klinik und in der Privatpraxis nur die Technik zur Anwendung gekommen, wie ich sie oben angedeutet habe. Wer sich genau an unsere Vorschriften hält, für den ist die Injektion ein Kinderspiel. Wenn an anderen Stellen Infiltrate vorgekommen sind, so liegt ein Fehler in der Anwendung vor, der sich vermeiden läßt. Ein ernstlicher Grund zur Anwendung der Infusionen ist bei unseren annähernd 11000 Injektionen uns nicht ersichtlich geworden. Die Angabe, das Neosalvarsan sei weniger wirksam als das Altsalvarsan, ist unbewiesen und stammt zudem meist von solchen Kliniken und Autoren, die niemals Salvarsan ausschließlich angewandt haben. Die Anhänger der „kombinierten Behandlung“ sind m. E. ganz außerstande, sich ein einwandfreies Urteil über die Wirksamkeit des Präparates zu bilden, denn es ist niemals festzustellen, was auf die Wirkung des Salvarsans und was auf das Konto des Quecksilbers bei dem „Erfolge“ zu schieben ist. Auch diesen Einwand habe ich zu entkräften gesucht, indem ich fast ein Jahr lang meine sämtlichen Syphilisfälle sowohl in der Klinik als auch in der Privatpraxis ausschließlich mit Neosalvarsan behandelt habe. Nur dadurch kommt man zu einem einwandfreien Beweis- und Vergleichsmaterial für die Beurteilung der beiden Präparate. Diese Erfahrungen haben mich ebenfalls berechtigt zu der Behauptung, daß in der Wirksamkeit der beiden Präparate, wenn man sie auf die Menge von Salvarsan umrechnet, ein Unterschied nicht besteht. In einigen Fällen erwies sich das Neosalvarsan dem Altsalvarsan gegenüber erheblich überlegen, in allen anderen mindestens gleich.

Aus der Akademischen Klinik für Hautkrankheiten in Düsseldorf.

Ueber die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen.

Von Prof. Dr. Carl Stern, Direktor der Klinik.

An verschiedenen Orten habe ich auf den praktischen Vorteil hingewiesen, den die intravenöse Injektion konzentrierter Neosalvarsanlösungen gegenüber den an manchen Kliniken noch üblichen Infusionen verdünnter Lösungen gewährt. Mittelst Rekordspritze injiziert, stellt die Anwendung des Salvarsans bzw. Neosalvarsans an das technische Können des Arztes nur geringe Anforderungen: der Umstand,

Es lag nun nahe, diese klinischen Erfahrungen nachzuprüfen durch Untersuchungen über die Ausscheidung des Neosalvarsans im Urin und anderen Ausscheidungsprodukten. Arbeiten auf diesem Gebiete liegen, soweit es sich um die Anwendung konzentrierter Lösungen (immer von diesen ist hier nur die Rede) handelt, nicht vor.

Riebes, dem wir eine Arbeit über ähnliche Fragen verdanken, untersuchte die Verarbeitung des Salvarsans nach Infusionen. Er kommt zu dem Ergebnis: „In den Organen, besonders in der Leber, findet eine Aufspeicherung statt, welche bei der intravenösen Methode

erheblich größer ist. Bei wiederholten Injektionen (soll heißen Infusionen) tritt eine Kumulierung ein.“

Die Ausscheidung des Salvarsans geschieht durch die Fäzes und den Urin (selten im Erbrochenen). „Länger als 4–6 Stunden nach der Einspritzung ist aber höchst selten noch Salvarsan im Urin zu finden.“

Bornstein, der vor Riebes (1911 diese Wochenschrift) das Schicksal des Salvarsans im Körper studierte, kommt auf Grund experimenteller Untersuchungen am Kaninchen zu dem Schluß: „Bei der intravenösen Injektion kreist die überwiegende Menge des Präparates nicht frei im Blut, sondern wird in den „natürlichen Depots“ des Körpers, besonders in der Leber, Niere und Milz abgelagert.“ Die Bedeutung dieser „natürlichen Depots“ für die Therapie wird von anderen Seiten bestritten. Auch Riebes und Scholtz halten es für zweifelhaft, „ob diese Arsendepots eine irgendwie nennenswerte therapeutische Wirkung entfalten“, sind vielmehr der Meinung, daß der therapeutische Effekt eben wesentlich davon abhängt, wie lange unverändertes Salvarsan im Körper zirkuliert.“

Für den klinischen Betrieb und die praktische Durchführung der Untersuchungen kommt als Methode des Salvarsannachweises nach den vorliegenden Berichten nur der Nachweis der Amidogruppe des Salvarsans im Urin in Betracht. Ich habe nach dem Vorgang von Riebes die Methode von Abelin angewandt, die sich folgendermaßen gestaltet:

(Die Vorschrift entstammt der Schweizer Wochenschrift für Chemie 1911.)

„5–7 ccm Urin werden abgekühlt; mit 3–4 Tropfen verdünnter Salzsäure angesäuert und mit 3 Tropfen einer $\frac{1}{2}\%$ igen Natriumnitritlösung versetzt. Die Prüfung, ob genügend Natriumnitrit zugesetzt ist, erfolgt mittels Jodkaliumstärkepapiers, indem man einen Tropfen des vorbehandelten Urins mittels eines Glasstabes auftröpfelt. Entsteht auf dem Jodpapier ein schwarzer Fleck, so ist die Diazosierung beendet. Der dunkle Fleck verschwindet auch nach einer Minute nicht wieder. Verschwindet er wieder, oder entsteht kein dunkler Fleck, so setzt man dem Urin noch einige Tropfen Natriumnitrit zu.

Man benötigt ferner einer alkalischen Resorzinlösung. Diese stellt man sich her (und zwar jedesmal frisch), indem man 0,3 g Resorcinum purissimum in 3–5 ccm Wasser löst und 2–3 g 20% iger Natriumkarbonatlösung zufügt. In einem Reagenzröhrchen läßt man zu 3 g der Resorzinlösung den Urin tropfenweise langsam zufließen, unterschichtet den Urin also mit der Resorzinlösung. Es entsteht dann bei Anwesenheit von Salvarsan ein roter Ring an der Berührungsstelle, bzw. es färbt sich die Resorzinlösung rot. Bei Abwesenheit des Salvarsans tritt eine Gelbfärbung bzw. ein gelber Ring auf.“

Die Methode ist nach den Nachprüfungen von Beisele brauchbar. Nach Riebes liegt die untere Grenze der Nachweismöglichkeit bei etwa $\frac{1}{60000}$ bis $\frac{1}{80000}$. Die Probe ist also recht scharf und wird auch von Ullmann günstig beurteilt. Immer handelt es sich aber um den Nachweis der Amidogruppe des Salvarsans, nicht um denjenigen der Arsenkomponente. Unsere Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf den zeitlichen Verlauf der Ausscheidung. (Dieser Teil der Prüfungen ist noch vor dem Kriege von meinem zurzeit im Felde stehenden Assistenten Dr. Ruppert begonnen, aber nicht ganz abgeschlossen worden.)

Untersucht wurden auf den Ablauf der Ausscheidung nach Stunden im ganzen 200 Personen. Davon wurden untersucht der Urin 420 mal. Von den 420 untersuchten Urinen waren

nach 8 Stunden positiv	33%
„ 20 „	27%
„ 24 „	4%
„ 36 „	13%
„ 48 „	10%

Die Ergebnisse zeigen gegenüber den von Riebes über die Infusionen gewonnenen erhebliche Unterschiede. Nach unseren Feststellungen verläuft die Ausscheidungskurve der Amidogruppe nach Salvarsaninjektionen (Dosis Nr. III Neosalvarsan = 0,3 Altsalvarsan) so, daß in einer Anzahl von Fällen die Ausscheidung des Salvarsans in 12 Stunden beendet ist und auch nicht wieder einsetzt. In einer erheblichen Anzahl der Fälle hält aber die Ausscheidung 12, 24 und 36 Stunden an. In denjenigen Fällen, in denen wir die Untersuchung des Urins 48 Stunden nach der Injektion vornahmen, fanden wir in 10% der Fälle noch eine positive Reaktion. Diese Befunde unterscheiden sich sehr wesentlich von den Feststellungen Riebes, der unter 65 Fällen in 13 noch nach 9 und nur in 4 noch nach 12 Stunden einwandfreie „Rotfärbung“, also positive Reaktion im Urin fand.

Im Sputum konnten wir Salvarsan nicht nachweisen, vielmehr waren sämtliche zehn daraufhin untersuchten Fälle negativ.

Auch in der Milch der luetischen Mutter ergab die Prüfung mit der Abelinschen Methode ein negatives Resultat. Von Interesse sind noch die Ergebnisse der Serumuntersuchungen. Sie wurden festgestellt in drei Fällen. Es gelang der Salvarsannachweis im Serum in den drei Fällen 2, 4 und 4 Stunden nach der Injektion.

Im allgemeinen decken sich die Befunde, soweit der zeitliche Beginn der Ausscheidung der Amidogruppe in Betracht kommt, mit den Befunden anderer Untersucher. Die Ausscheidung beginnt sehr rasch nach der Injektion. Zehn Minuten nach der intravenösen Einverleibung kann man schon im Urin Rotfärbungen der Resorzinprobe finden. 20 Minuten nach der Injektion ist die Probe stark positiv.

Was für unsere Technik am wichtigsten erscheint, ist der Nachweis, daß im Gegensatz zu den Befunden nach den Infusionen die Ausscheidung der Amidogruppe des Salvarsans nach den Injektionen sehr erheblich länger anhält. Die Beurteilung der „schwachen Reaktionen“ erfordert gewisse Sorgfalt. Die Uebergänge vom gelben Ring, der normal ist, zu dem beweisenden roten können verschieden stark sein. Man wird dabei nur solche Reaktionen als positiv bezeichnen dürfen, die eine ausgesprochene Rotfärbung des Ringes zeigen. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß auch andere Ausscheidungsprodukte mit der Resorzinprobe eine schwache Reaktion ergeben können. Gegenüber den stark positiven Reaktionen nach Salvarsaninjektionen ist dies nicht von erheblicher Bedeutung. Immerhin empfiehlt es sich, gegenüber schwacher Rotfärbung des Ringes bei der Probe mit dem Urteil vorsichtig zu sein. Wir rechnen daher auch nur ganz ausgesprochene Rotfärbung des Ringes, die sich bei der Prüfung gegen eine weiße Unterlage leicht erkennen läßt, zu den beweisenden Ergebnissen. Da wir mit der Resorzinprobe ja nicht das Arsen als solches, sondern lediglich ein Spaltungsprodukt, die Amidogruppe nachweisen, so wäre es an sich durchaus erklärlich, daß unter Umständen auch andere Abfallstoffe des Stoffwechsels im Urin sich durch die Probe nachweisen lassen. Eine praktische Bedeutung für unsere Frage kann aber diesen Befunden dann nicht zukommen, wenn man (was ich anrate und durchführe) jeden Fall, bei dem man auf den Ablauf der Salvarsanausscheidung untersuchen will, vor der Salvarsaninjektion auf das Vorhandensein von Amidogruppen mittels der Resorzinprobe prüft und ferner nur ausgesprochen stark positive Reaktionen als beweisend ansieht. Bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen bei Personen, die nicht mit Salvarsan behandelt waren, haben wir positive Reaktionen nicht gefunden.

Von großem Interesse ist für unsere Feststellungen noch eine Angabe von Abelin selbst. Er fand nach Infusionen, daß das Salvarsan als solches nur eine Stunde nach der Infusion mittels der Diazoreaktion im Blute nachgewiesen werden konnte. Demgegenüber haben unsere Befunde auch im Blute eine Ueberlegenheit der Injektionen ergeben, denn wir konnten im Serum in zwei Fällen noch vier Stunden nach der intravenösen Injektion positive Reaktion nachweisen. Wir haben uns auf diese wenigen Fälle beschränkt, weil es uns in erster Linie auf die Dauer der Ausscheidung im Urin ankam und auch die gehäufte Blutentnahme nach Salvarsaninjektionen nur zu leicht bei den Patienten den Verdacht erregt, sie dienten zu wissenschaftlichen „Experimenten“, eine Vorstellung, die ich ohne Not nicht bei den Kranken zu erwecken für angezeigt halte. Soweit Untersuchungen mit der Abelinschen Resorzinmethode vorlagen, wird also für Infusionen ein verhältnismäßig rasches Ausscheiden des Salvarsans aus dem Blut und dem Urin festgestellt. Das kann nicht wundernehmen. Die reichliche Flüssigkeitszufuhr bei den Infusionen, gesteigert durch den Kochsalzgehalt der Mischflüssigkeit, regt die Diurese in erheblichem Maße an. Dazu kommt eine bei vielen Patienten nach den Infusionen in die Erscheinung tretende stärkere Darmtätigkeit. Die vermehrte Diurese steigert naturgemäß die Ausscheidung des Salvarsans. Nach Infusionen beobachteten wir auch vielfach bei den Patienten ein gesteigertes Durstgefühl, das zu stärkerer Flüssigkeitsaufnahme und damit zu stärkerer Nierentätigkeit führte. Alles das fällt bei den Injektionen fort. Die Diurese ist nicht gesteigert, besonders wenn man, wie ich es zu tun pflege, den Patienten anrät, für den

ersten Tag nach der Injektion Alkohol absolut, größere Flüssigkeitszufuhr möglichst zu vermeiden. Es kommt also eine Reihe von Umständen hinzu, die unsere Befunde erklärlich machen, wenngleich eine ausschließlich durch diese Nebenumstände bedingte, längere Zurückhaltung des Salvarsans nach der Injektion konzentrierter Lösungen nicht anzunehmen ist. In der Klinik halten sich die Patienten nicht so sehr an die Vorschriften betreffs Flüssigkeitszufuhr, und doch haben unsere Untersuchungen ausschließlich an Patienten der Klinik stattgefunden. Der wesentliche Unterschied liegt zweifellos in der ganz geringen Flüssigkeitsmenge, die wir zur Lösung des Neosalvarsans anwenden. Ich benötige kaum mehr als 3 g Wasser zur Lösung der Dosis III Neosalvarsan. Auch das Salvarsannatrium löst sich in 5 ccm Wasser recht gut und läßt sich in der gleichen Weise wie Neosalvarsan mittels Rekordspritze einverleiben. Ich habe eine Anzahl von Injektionen von Salvarsannatrium in konzentrierter Lösung gemacht mit absolut gutem Erfolg, sodaß ich auch für das Salvarsannatrium der Injektion den Vorzug gebe gegenüber der Infusion.

Schluß. Es hat sich durch unsere Untersuchungen ergeben, daß die Ausscheidung des Salvarsans nach der Anwendung der konzentrierten Lösungen, in Form der Injektionen, erheblich langsamer ist als nach der Infusion verdünnter Lösungen. Da die Meinung erfahrener Autoren dahin geht, daß nicht so sehr die Dauer der Arsenrestausscheidung für den Heilerfolg in Betracht komme, als vielmehr der Umstand, wie lange das Salvarsan als Ganzes im Blute, bzw. den Gewebssäften vorhanden sei, so zeigen unsere Untersuchungsergebnisse die Ueberlegenheit der konzentrierten Lösungen gegenüber den verdünnten. Die Anwendung der Injektion ist besonders für den praktischen Arzt wesentlich leichter als die Infusion, sie erfordert nicht das umständliche Instrumentarium, wie die Infusion, ist ohne Assistenz auszuführen, eignet sich für die Klinik wie für die Sprechstunde, für Neosalvarsan wie für Salvarsannatrium. Grund genug, um den Injektionen konzentrierter Lösungen in den Kreisen der für die Bekämpfung der Syphilis unentbehrlichen praktischen Aerzte Freunde zu erwerben.

Literatur: C. Stern, Verh. d. Naturf. u. Ä. Münster 1912, M. m. W. 1913. Derm. Wschr. 1913. Derm. Wschr. 1915. A. Bornstein, D. m. W. 1911. Riebes, Arch. f. Derm. u. Syphilis 118, 1914. Abelin, M. m. W. 1912.