

Aus der Hautklinik Jena (Prof. Spiethoff).

**Arsenspeicherung und -ausscheidung
nach Einverleibung von Salvarsan-
serum- und Salvarsanwasserlösungen.**

Inaugural-Dissertation

der

Medizinischen Fakultät der Universität Jena

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Hans Bergmann

aus Barmen.

1918

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin.

Aus der Hautklinik Jena (Prof. Spiethoff).

**Arsenspeicherung und -ausscheidung
nach Einverleibung von Salvarsan-
serum- und Salvarsanwasserlösungen.**

Inaugural-Dissertation

der

Medizinischen Fakultät der Universität Jena

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Hans Bergmann

aus Barmen.

1918

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät Jena.
Referent: Prof. Dr. Spiethoff.

Jena, 15. Oktober 1918.

Prof. Dr. Maurer,
derz. Ex. Dekan.

Hierdurch gebe ich die eidesstattliche Versicherung ab, daß die
Arbeit von mir allein ohne fremde Hilfe angefertigt worden ist.

Hans Bergmann.

ISBN 978-3-662-42093-5

ISBN 978-3-662-42360-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-42360-8

Meinen Eltern

Aus der Jenaer Hautklinik sind einige Arbeiten hervorgegangen, die die Giftigkeit, die Ausscheidung, die klinische Wirksamkeit von Salvarsanserumlösungen im Vergleich zu Salvarsanwasserlösungen zum Gegenstand haben. Von v. Schubert und Spiethoff, die ganz unabhängig voneinander Salvarsan-eigenserumlösungen anwendeten, stammen die ersten Veröffentlichungen. Spiethoff stellte die Frage von vornherein auf tierexperimentelle Grundlage und zog zuerst die Giftigkeit, dann die Ausscheidung in den Kreis der Untersuchungen. Bei Auflösung des Salvarsans in H_2O stellte Spiethoff folgendes fest: Bei einer Dosis von 0,45 g Reinsalvarsan pro kg Kaninchen betrug die Mortalität 100⁰/₀. Von den vier gespritzten Tieren starben zwei schon nach einigen Stunden, je eins nach einem und drei Tagen. Bei einer Dosis von 0,3 g auf das kg Reinsalvarsan starben 90⁰/₀ der Tiere; die überlebte Zeit betrug einige Stunden bis zu 18 Tagen. Die Toleranzdosis war pro kg Kaninchen 0,15 g Reinsalvarsan. Günstiger wurden die Verhältnisse bei der Lösung des Salvarsans im arteigenen Serum. Die Dosis von 0,45 g Reinsalvarsan überstand kein Tier. Die Überlebungsstage waren aber größer als bei H_2O -Lösungen, sie betragen 1,10 und 22 Tage. Bei einer Dosis von 0,3 g Reinsalvarsan trat eine Mortalität von 33,3⁰/₀ auf. Roick konnte die Ergebnisse Spiethoffs auch bei Versuchen mit dem Salvarsannatrium bestätigen. Alle Kaninchen erhielten

auf das kg 0,15; die mit konzentrierten wäßrigen Lösungen gespritzten Tiere starben unter Krampferscheinungen sofort, die Serumtiere zeigten nach der Einspritzung nicht die geringsten Krankheitserscheinungen. Kötter stellte fest, daß die Ausscheidung durch den Harn nach Serumeinspritzungen eine bedeutend längere ist als nach konzentrierten wäßrigen, und Treupel, daß das Salvarsan einer wäßrigen Lösung länger in der Blutbahn verweilt als das einer Serumlösung. Eine abweichende klinische Wirksamkeit der wäßrigen und Serumlösung konnte bisher noch nicht ermittelt werden (Treupel).

Nachdem so erst einmal Unterschiede zwischen den beiden Injektionsarten festgelegt waren, handelte es sich noch darum, diese quantitativ zu gestalten. Von einer quantitativen Bestimmung des Salvarsans als solchem mußte ich leider absehen. Weder der Abelinsche noch der Ehrlich-Bertheimsche Farbstoff ließ sich, im Urin gelöst, verwenden. Auch die Anwendung des Pulvrichschen Vergleichscolimeters führte zu keinem Ergebnis. Also blieb nur die Bestimmung der As-Ausscheidung übrig, die zwar nicht unmittelbar in Vergleich zu setzen war mit den qualitativen Untersuchungen, von der aber belangreiche Aufschlüsse über das Verhalten des Salvarsans bei der Ausscheidung zu erwarten waren, da die As-Werte sich mit quantitativ geschätzten Werten der Abelinschen Reaktion vergleichen ließen.

Da sich nun sofort zeigte, daß auch über die Verarbeitung und Ausscheidung der konzentrierten wäßrigen Salvarsanlösung, die wohl augenblicklich die verbreitetste Injektionsart darstellt, noch große Unklarheiten bestanden, sah ich meine erste Aufgabe darin, mir darüber Klarheit zu verschaffen, um dann einen exakten zahlenmäßigen Vergleich herbeiführen zu können.

Über die Ausscheidung des Salvarsans liegen eine Reihe Arbeiten vor, die alle anzuführen überflüssig erscheint. Erstens sind sie fast vollständig von Meirowsky und Kretzmer besprochen worden, und zweitens beziehen sie sich fast alle auf Einverleibungsarten, die heute veraltet und unzweckmäßig erscheinen. Es ist deshalb eine genaue Bewertung dieser Arbeiten fast vollkommen ausgeschlossen. Die meisten dieser Arbeiten befassen sich mit der Ausscheidung des Salvarsans als Arsen durch den Urin. Einige Autoren haben auch andere Exkrete

untersucht und stellen eine Ausscheidung durch den Darm, durch die Haut, durch die Speicheldrüsen usw. fest. Für quantitative Bestimmungen kann man die Ausscheidung durch die Haut vernachlässigen. Es handelt sich da, falls nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, um unwägbar Werte. Mehr umstritten und deshalb näher zu betrachten ist die Ausscheidung durch den Darm. Schon die ersten, die brauchbare Bestimmungen der Salvarsanausscheidung machten, Fischer und Hoppe, geben Werte an über die Ausscheidung durch den Stuhl. In der Folgezeit finden sich zahlreiche, meist wenig verwertbare Angaben über Arsenbefunde im Stuhl oder im Darm. Wichtig erscheint vor allem die von Ullmann genau festgestellte Arsenspeicherung in Leber und Galle.

Als ich bei einem meiner Fälle eine äußerst geringe As-Ausscheidung im Urin fand, untersuchte ich dauernd den Stuhl. Dabei fand ich fast immer Spuren von As, bekam aber nie quantitative Werte. In später von verschiedenen Kranken entnommenen Stühlen fand sich immer Arsen in Spuren, quantitative Bestimmungen ließen sich nie ausführen. Als ich hierauf bei der Untersuchung der Organe eines mit Salvarsan kräftig behandelten Tieres den Enddarm mit dem darin enthaltenen Kot getrennt vom übrigen Darm untersuchte, ließ sich in ihm kein As nachweisen, während der übrige Darm eine verhältnismäßig reichliche Menge aufwies. Ich möchte nun hieraus, da es sich bis jetzt nur um ein einziges Tier handelt, nicht den Schluß ziehen, daß die Darmausscheidung des Salvarsans gänzlich zu vernachlässigen ist — der Beweis dafür müßte erst durch eingehendere Untersuchungen erbracht werden —, doch möchte ich behaupten, daß die Werte der As-Ausscheidung durch den Darm, die frühere Untersucher festgestellt haben, zusammenhängen mit den früher vielfach beobachteten Reizerscheinungen des Darmtraktes, wie Erbrechen, profuse Durchfälle usw. und möchte vorschlagen, den von Engwer in bezug auf die Arsenausscheidung durch Urin und Stuhl aufgestellten Satz: Man weise den Inhalt eines Fasses an einem kleinen seitlichen Abflußrohr nach und übersehe dabei das Loch im Boden, umgekehrt anzuwenden. Nach meiner Überzeugung wird der größte Teil des mit der Galle ausgeschiedenen Arsens im Darm wieder resorbiert.

Nach dem oben Gesagten mußten sich meine Untersuchungen vorerst darauf richten, exakte Vergleichswerte über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin zu gewinnen. Eine hierfür geeignete Methode der Arsenbestimmung erhielten wir freundlicherweise von den Höchster Farbwerken. Diese zeichnet sich gegenüber den anderen As-Bestimmungen durch verhältnismäßige Einfachheit und Genauigkeit aus; ich lasse eine kurze Beschreibung hier folgen.

Zur Bestimmung von As im Harn ist die Methode von F. Lehmann zu empfehlen.

500 ccm Harn werden mit 2,5 g gepulvertem Kaliumpermanganat kalt verrührt und auf dem Drahtnetz zunächst über großer, gegen Schluß über kleiner Flamme und unter Umrühren bis fast zur Trockne eingedampft. Lästig fallendes Schäumen verhindert man durch eventuellen Zusatz von 0,3 bis 0,5 g Paraffin. Den feuchten Salzrückstand verreibt man gleichmäßig mit 5 g gepulvertem Permanganat und 10 ccm verdünnter Schwefelsäure. Nach 3 bis 5 Minuten fügt man unter Umrühren 20 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und läßt so lange unter dem Abzuge stehen, bis die reichliche Gasentwicklung vorüber ist. Nun vermischt man mit 30 ccm offizinellem 3%igen H_2O_2 und erhitzt zur Verjagung von freiem Cl bis zum Sieden. Die heiße Flüssigkeit gießt man in einen Kjeldahlkolben ein, spült mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure nach, gibt 5 g entwässertes Ferrosulfat zu und kühlt ab. Sodann versetzt man die Mischung mit 50 g Natriumchlorid und destilliert mit verlängertem Stutzerschen Kugelaufsatz auf dem Sandbade ab. Als Vorlage dient ein Einliter-Erlenmeyerkolben mit 100 ccm Wasser und 40 g Natriumbicarbonat. Sobald letzteres vollständig oder bis auf einen geringen Rest zersetzt ist, unterbricht man die Destillation, alkalisiert nötigenfalls das Destillat nach dem Erkalten mit Natriumbicarbonat, filtriert und titriert mit $\frac{1}{10}$ - bzw. $\frac{1}{100}$ -Jodlösung (Stärkelösung als Indikator). 1 ccm $\frac{1}{10}$ -J — 0,003748 g As — 0,00495 g As_2O_3 . 0,05 ccm $\frac{1}{10}$ -J sind als Umschlagsblindverbrauch vom Titrationsergebnis in Abzug zu bringen.

Der Verlauf der einzelnen Untersuchungen war folgender. Der ganze Urin von 24 Stunden wurde gemessen und je nach der Menge in 3 bis 6 gleiche Teile geteilt, so daß sich die Menge der einzelnen Teile zwischen 500 und 800 ccm bewegte, das letztere aus rein technischen Gründen. Es wurden nun im allgemeinen alle Teile untersucht, nur bei großen Urinmengen mußte ich aus Zeitmangel davon absehen, doch wurde auch dann mindestens die Hälfte untersucht. Diese Art der Untersuchung war ja wegen des Zeitaufwandes, den die Analysen erforderten — es handelte sich um weit über 1000 Analysen —, sehr unbequem, doch gewährte sie mir vollständige Zuverlässigkeit meiner Ergebnisse. Ich gehe jetzt zur Besprechung dieser über und habe dazu

von beiden Injektionsarten je 3 Fälle zusammengestellt, einige andere mußte ich wegen eintretender klinischer Komplikationen und Fehler in den Analysen ausschließen. Die Ausscheidungswerte sind im allgemeinen höher als die meiner Voruntersucher. Eine vollkommen genügende Erklärung dieses Mißverhältnisses vermag ich nicht zu geben. Nach meinen Erfahrungen nehme ich an, daß entweder brüsk eine einmalige hohe Gabe einverleibt und dann die Ausscheidung untersucht wurde, wobei natürlich durch die auftretenden, aber klinisch übersehenen Reizerscheinungen Unregelmäßigkeiten in der Ausscheidung verursacht wurden, oder daß nach einer Reihe von Salvarsaneinspritzungen eine beliebige herausgegriffen und deren Ausscheidung bestimmt wurde, wobei unkontrollierbare Anpassungsvorgänge im Organismus unberücksichtigt blieben. Ich hatte Gelegenheit, bei zweien meiner Fälle einen bis zwei Monate nach Ablauf der Untersuchungsreihe nochmals die Ausscheidung einer Einspritzung zu untersuchen und fand beide Male eine vollständige Änderung der anfänglichen Ausscheidungsart. Bei den aufgeführten Fällen habe ich die Ausscheidung in den ersten 5 Wochen fortlaufend untersucht; beginnend mit Neusalvarsan Dosis 1, nach 5 Tagen Dosis 2, darauf nach 6 Tagen Dosis 3 und darauf nach 6 Tagen Dosis 4.

Meine Ergebnisse finden sich in den beiden folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle I.

Salvarsan in physiologischer Kochsalzlösung und im Serum.

	N.-S.1	N.-S.2	N.-S.3	N.-S.4	
Börner . . .	0,00306	0,0066	0,00859	0,0115	Physiol. Kochsalzlösg.
Schöwe. . .	0,0023	0,00798	0,00886	0,01165	"
Lerius . . .	0,00377	0,0069	0,00793	0,0102	"
Altenfelder .	0,00218	0,00377	0,00265	0,00361	Serum
Schuchardt .	0,00219	0,00238	0,00397	0,00379	"
Brößke . . .	0,00120	0,00215	0,00267	0,00234	"
	In N.-S. 1	sind	0,004824 g As		
	" "	2	" 0,009648 "	"	
	" "	3	" 0,014472 "	"	
	" "	4	" 0,019296 "	"	

Aus den Zahlen der Tabellen ergibt sich ohne weiteres, daß, abgesehen von den individuellen Schwankungen, die Ausscheidung der wäßrigen Salvarsanlösung erheblich stärker ist als die der Serumlösung. Aus Tabelle II ersieht man sofort, daß die Ausscheidung bei Serumlösung am 1. Tag verhältnismäßig stark ist, daß sie aber am 2. Tag sehr schroff abfällt und am 3. und 4. Tage zu kaum nachweisbaren Werten führt, während wir bei wäßriger Lösung ein langsames Absinken der Ausscheidung vorfinden, so daß sich Arsen immer bis zu der am 7. Tag erfolgenden nächsten Einspritzung nachweisen läßt.

Tabelle

Eigenserum.

	As-Ausscheidung			Urinmenge			
	Altenfelder	Bröbke	Schuchardt	Altenfelder	Bröbke	Schuchardt	
N. 9. I.	1.	0,0012	0,00086	0,0011	1640 ccm	1860 ccm	1425 ccm
	2.	0,00086	0,00034	0,00067	1390 "	2080 "	1600 "
	3.	0,00012	—	0,00042	1725 "	—	1850 "
	4.	—	—	—	—	—	—
	5.	—	—	—	—	—	—
N. 9. II.	1.	0,00161	0,0012	0,0019	1740 ccm	1360 ccm	1400 ccm
	2.	0,00086	0,00081	0,00036	1560 "	1565 "	1960 "
	3.	0,00072	0,00014	0,00012	1760 "	1485 "	1355 "
	4.	0,00045	—	—	1225 "	—	—
	5.	0,00013	—	—	1260 "	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—
N. 9. III.	1.	0,00098	0,0011	0,0021	1760 ccm	2090 ccm	2100 ccm
	2.	0,00064	0,00096	0,00084	2300 "	1920 "	2155 "
	3.	0,00076	0,00057	0,00071	1420 "	1650 "	1685 "
	4.	0,00027	0,00004	0,00032	1280 "	1870 "	1800 "
	5.	—	—	—	—	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—
N. 9. IV.	1.	0,002	0,0014	0,0026	1320 ccm	2360 ccm	2100 ccm
	2.	0,00091	0,00074	0,00094	1340 "	1580 "	2050 "
	3.	0,00049	0,0002	0,00025	1620 "	1425 "	2250 "
	4.	0,00021	—	—	2320 "	—	—
	5.	—	—	—	—	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—

Da sich klinisch nie Reizerscheinungen von seiten innerer Organe bei Serumlösung nachweisen ließen, also auch der Harn nie pathologische Bestandteile enthielt, ist anzunehmen, daß es sich hier um eine Aufspeicherung des Salvarsans im Organismus handelt. Ob hierbei die Deponierung in den parenchymatösen Organen vor sich geht oder ob das Salvarsan oder seine Abbauprodukte länger im Blute kreisen, darüber möchte ich mir jetzt kein Urteil erlauben, wenn auch die Treupel-schen Untersuchungen dafür zu sprechen scheinen, daß das Salvarsan, in Serum gelöst, schneller aus der Blutbahn verschwindet als bei der Lösung in physiologischer Kochsalzlösung oder in Wasser. Daß eine Aufspeicherung in den Blutkörperchen stattfindet, kann ich ablehnen, da ich bei 10 As-Bestimmungen nie wesentliche Unterschiede zwischen Blut und Serum gefunden habe. Eine quantitative Bestimmung des As im Blut dauernd, wie sie zur Entscheidung dieser Frage nötig

II.

Physiologische Kochsalzlösung.

		As-Ausscheidung			Urinmenge		
		Lerius	Schöwe	Börner	Lerius	Schöwe	Börner
N. 9. I.	1.	0,0018	0,00096	0,0012	2000 ccm	1540 ccm	1760 ccm
	2.	0,00103	0,00062	0,00085	2450 "	1600 "	1680 "
	3.	0,00057	0,00034	0,00052	2125 "	1450 "	1745 "
	4.	0,00021	0,00022	0,00028	1950 "	1550 "	1805 "
	5.	0,00016	0,00016	0,00021	2230 "	1465 "	1650 "
N. 9. II.	1.	0,00321	0,0029	0,0022	1960 ccm	1720 ccm	1500 ccm
	2.	0,00132	0,0018	0,0018	1560 "	1685 "	2150 "
	3.	0,000937	0,0018	0,00102	2500 "	1600 "	1875 "
	4.	0,000805	0,00063	0,00078	2720 "	1700 "	1960 "
	5.	0,00035	0,00047	0,00044	2360 "	1850 "	1645 "
	6.	0,00029	0,00038	0,00036	2235 "	1695 "	1790 "
N.9.III.	1.	0,0035	0,003	0,0048	1520 ccm	1420 ccm	1500 ccm
	2.	0,0021	0,0024	0,0017	1210 "	2200 "	1120 "
	3.	0,00106	0,0016	0,00074	1300 "	1620 "	1860 "
	4.	0,00074	0,00093	0,00052	1810 "	1580 "	1435 "
	5.	0,00052	0,00057	0,00051	2230 "	1825 "	1620 "
	6.	0,00011	0,00036	0,00032	1980 "	1685 "	1950 "
N.9.IV.	1.	0,0052	0,0037	0,0058	1640 ccm	1700 ccm	2250 ccm
	2.	0,00314	0,00297	0,0032	1680 "	1820 "	1600 "
	3.	0,00096	0,0019	0,00108	1675 "	1790 "	1700 "
	4.	0,00058	0,0015	0,00083	1595 "	1500 "	1560 "
	5.	0,00024	0,00089	0,00046	1860 "	1150 "	1685 "
	6.	0,00016	0,00069	0,00013	1750 "	1430 "	1720 "

wäre, verbietet sich von selbst durch die dazu nötigen großen Blutmengen.

Wie verhalten sich nun diese soeben besprochenen Werte zu den von Kötter mit Hilfe der Abelinschen Reaktion gefundenen, mit anderen Worten, in welchem Verhältnis stehen As-Ausscheidung und Ausscheidung des reinen oder nur wenig veränderten Präparates? Bevor ich mich diesem Vergleich zuwenden kann, muß ich einige Worte über Wesen und Bedeutung der Abelinschen Reaktion vorausschicken. Abelin weist das Salvarsan durch eine in demselben enthaltene diazotierbare Gruppe nach. Er kuppelt sie mit einem Phenol, und zwar mit Resorcin, das er zu diesem Zwecke am geeignetsten fand, und erhält so einen charakteristischen Farbstoff. Gleich nach der Veröffentlichung der Abelinschen Untersuchungen traten Gegner auf, die behaupteten, die Reaktion sei nicht spezifisch für das Salvarsan, man wise nur einen zyklischen Körper

nach, ähnlich denen, die wir mit Hilfe der Ehrlichschen Diazoreaktion im Organismus feststellen können. Sie fordern, daß zum Beweise der Spezifität der Reaktion mindestens der Nachweis des Arsens in dem Farbstoff geführt werde. Ich habe in der Literatur nichts darüber gefunden, daß diese so einfache Forderung von irgendeiner Seite erfüllt worden wäre, wenigstens nicht für den Abelinschen Farbstoff. Bornschein hat schon vor längerer Zeit für eine ähnliche Farbe den Nachweis erbracht. In modifizierter Form läßt sich dieser Nachweis leicht auch für Abelins Farbe führen. Es bleibt nun noch die zweite Frage zu erledigen, ob und wie weit Spaltungsprodukte des Salvarsans diese Probe geben können.

Es konnte ja meine Aufgabe nicht sein, die einzelnen Abbauprodukte nach dem Vorbild von Ehrlich und Bertheim zu trennen, hier handelte es sich nur darum, festzustellen, ob überhaupt die im Körper entstehenden Spaltungsprodukte hieran beteiligt sind. Ich ließ zu dem Zweck in Serum gelöstes Salvarsan im Wärmeschrank stehen. Noch nach Monaten, als die Lösung zu Pulver eingetrocknet war, konnte ich die Reaktion auslösen. Im Gegensatz dazu verschwand die von Ehrlich für das Diaminodioxyarsenobenzol angegebene Reaktion — Kuppelung mit Dimethylamidobenzaldehyd — schon am 2. Tage der Aufbewahrung im Brutschrank. Bezeichnend ist auch, daß die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion mit der an der Luft aufbewahrten Serum-Salvarsanlösung schon nach kurzer Zeit negativ ausfällt, während die Abelinsche Probe noch tagelang, wenn auch mit langsam wechselndem Farbenton von Rot zu Orange, bestehen bleibt. Behandelte ich eine frische Serum-Salvarsanlösung mit reduzierenden oder oxydierenden Substanzen, so wurde die Abelinsche Reaktion sofort negativ. Hieraus erhellt, selbst wenn wir die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion für nicht ganz spezifisch halten, daß bei dem positiven Ausfall der Abelinschen Probe Spaltungsprodukte beteiligt sein können, die dem Salvarsan schon ziemlich fern stehen, aber immer noch Arsen und einen zyklischen Ring enthalten.

Ferner wird durch diese Versuche der verschiedene Ausfall der Abelinschen Probe im Blut und im Harn erklärt.

Die Kolloidnatur des Blutes schützt das Salvarsan im allgemeinen vor chemischer Beeinflussung. Daß das Salvarsan

im Blute an Lecithin, wie es von einer Seite behauptet wird, gebunden und dadurch stabilisiert ist, möchte ich besonders im Hinblick auf die Treupelschen Untersuchungen bestreiten. Jedenfalls fällt die Reaktion im Serum sehr stark aus und zeigt einen intensiv roten Farbenton. Anders die Verhältnisse im Urin, wo das Salvarsan durch andere mit ihm zusammen ausgeschiedene Körper stark angegriffen wird. Dadurch kommt jener orangerote Farbton zustande, wie ihn Abelin beschreibt; außerdem tritt die Reaktion auch weit weniger stark auf als im Serum. Merkwürdig ist ferner, daß wir bei Lösung von Salvarsan in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung auch bei stärkster Konzentration nie den prachtvollen Farbton bekommen wie im Serum.

Ein interessanter Nebenbefund sei hier erwähnt.

Eine Salvarsan-H₂O-Lösung bräunt sich, an der Luft stehend, in wenigen Minuten, während sich eine Salvarsan-Serumlösung erst im Laufe von Stunden ändert. Läßt man zwei Vergleichslösungen im Brutschrank stehen, so setzt die H₂O-Lösung schon im Lauf der ersten Stunden einen dicken braunen Niederschlag ab, der keine Reaktionen mehr gibt, während die Serumlösung sich noch mehrere Tage klar erhält.

Doch nun zu unsern Vergleichen zurück.

Nach zwei Richtungen hin kann ich meine Werte mit denen Kötters vergleichen. Kötter hat ja keine quantitativen Untersuchungen angestellt, aber aus seinen Tabellen läßt sich leicht eine quantitative Schätzung vornehmen. Andererseits kann ich auch Schlüsse ziehen aus der Länge der Zeit, während der sich die Probe auslösen ließ. So fand ich bei Serumlösung eine kurz dauernde, schnell abfallende, geringe As-Ausscheidung; der steht gegenüber eine starke, lang anhaltende Abelinsche Reaktion. Nach Einverleibung von Salvarsan in physiologischer Kochsalzlösung ist die As-Ausscheidung sehr stark und von langer Dauer. Dagegen steht eine nur kurze Zeit währende schwache Abelinsche Reaktion. Die sich hieraus ergebenden Folgerungen liegen klar auf der Hand. Wir müssen annehmen, daß bei Serumlösung das Salvarsan im Körper nur wenig angegriffen wird und ihn zum Teil in fast unveränderter Form verläßt, während der Rest in irgendwelcher Form im Körper verbleibt und erst ganz langsam im Laufe der Monate ausgeschieden wird; es läßt sich Arsen noch meh-

rere Monate nach Beendigung der Kur in Spuren im Urin nachweisen. Die Ausscheidung durch den Darm kommt ja, wie oben erwähnt, kaum in Frage.

Bei wäßrigen Lösungen wird das Salvarsan schnell verarbeitet und in kürzester Zeit und zum allergrößten Teil ausgeschieden, wobei die Hauptmenge des Präparates schon so weit abgebaut ist, daß sie keinen Einfluß mehr ausübt auf den Ausfall der Abelinschen Reaktion.

Kötter folgert aus seinen Untersuchungen, daß das längere Bestehen der Abelinschen Probe im Harn bei Salvarsan-Seruminjektion einer quantitativ stärkeren Ausscheidung entspreche. Er beruft sich dabei, bezugnehmend auf die von Spiethoff nachgewiesene herabgesetzte Toxizität der Serumlösung, auf Wechselmann, der sagt: Geht eine zersetzliche Substanz schnell durch den Körper, so kann sie ungiftig sein, geht sie langsam durch, so kann sie auf die Dauer nicht mehr bestehen und unter Umständen giftig werden. Jetzt stellt sich nun heraus, daß in diesem Fall sich die Toxizität umgekehrt verhält, daß der vom Organismus langsam ausgeschiedene Körper weniger toxisch wirkt als der schnell ausgeschiedene.

Zur weiteren Erklärung dieser Tatsache bedarf es noch der Untersuchung der Organe beim Tierversuch.

Einige Zeit nach Abschluß meiner Ausscheidungsversuche hatte ich Gelegenheit, die Organe von Tieren zu untersuchen, die längere Zeit hindurch in regelmäßigen Abständen mit Salvarsan behandelt worden waren.

Organuntersuchungen bei den verschiedensten Injektionsarten liegen in reichlicher Menge vor, nur über die moderne Methode der Einspritzung konzentrierter Salvarsanlösungen fand ich nirgends Angaben. Die meisten der mir bekannten Arbeiten haben nur toxikologisches Interesse, da die Tiere kurze Zeit nach der übermäßig starken Injektion eingingen. Einige sind aber doch zu erwähnen, weniger ihrer Ergebnisse wegen, als vielmehr wegen der daran angeknüpften Überlegungen, die zum Teil bestimmend für die fernere Literatur geworden sind.

Ritter, der Organe von Tieren längere Zeit nach einer oder mehreren Salvarsangaben untersuchte, glaubt annehmen zu dürfen, daß die Leber durch wiederholte Injektionen instand gesetzt wird, länger das Arsen zu binden.

Für Ullmann ergaben die Organuntersuchungen keinerlei Anhaltspunkte für eine erhebliche Organotropie, insbesondere Neurotropie. Aus seinen Versuchsberichten erhellt, daß die Tiere, mit wenigen Ausnahmen, die mit anderen As-Präparaten behandelt waren, kurze Zeit nach den Injektionen eingingen, daß er also seine Untersuchungen an mehr oder minder pathologisch verändertem Material, bei dem die Verarbeitung des Salvarsans gegen die Norm vollkommen verändert ist, anstellte. Ob daher sein Urteil über die fehlende Organotropie die allgemeine Bedeutung hat, die seine Nachuntersucher ihm zuschreiben, möchte ich bezweifeln. Auf jeden Fall macht es Nachuntersuchungen, bei denen möglichst die Verhältnisse der menschlichen Praxis vorliegen, nicht wertlos.

Den 4 bei unsern Untersuchungen verwandten Tieren wurde etwa $\frac{1}{2}$ Jahr lang in wöchentlichen Abständen je $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ Dosis 1 venös eingespritzt, bei zweien in physiologischer Kochsalzlösung, bei den anderen in arteigenem Serum gelöst, um die Tiere durch die Blutentnahme nicht unnötig zu schwächen. Insgesamt erhielten die Tiere je etwa 30 mg As. Dabei befanden sie sich dauernd wohl, zeitweilig ergab sich sogar eine geringe Gewichtssteigerung.

Bei der Tötung wurden die einzelnen Organe möglichst entblutet.

Aus äußeren Gründen war ich nicht imstande, alle Organe einzeln zu untersuchen. Es wurden deshalb die Eingeweide in 6 Portionen zerlegt: Gehirn und Rückenmark; Herz, Lunge, Milz und Blut; Leber; Niere; Vorderdarm; Enddarm.

Die Organe wurden nach Lockemann verascht und das As gravimetrisch bestimmt.

Aus der Tabelle III ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß trotz des hohen Gewichtsunterschiedes zwischen Serum- und Wassertieren die Gesamtspeicherung bei jenen sogar etwas höher ist als bei diesen. Ferner stellt sich heraus, daß bei den Serumtieren eine stärkere Speicherung in Leber und Gehirn besteht, wobei noch zu beachten ist, daß die Zentralorgane

Tabelle III.

	Wassertiere		Serumtiere	
	2850 g	2050 g	1250 g	1300 g
Gehirn und Rückenmark . . .	0,2 mg	0,2 mg	0,6 mg	0,5 mg
Herz, Lunge, Blut	0,7 "	1,0 "	0,8 "	0,9 "
Leber	0,6 "	0,65 "	1,1 "	1,0 "
Niere	0,9 "	0,9 "	0,6 "	0,5 "
Vorderdarm	1,0 "	0,9 "	0,7 "	0,7 "
Enddarm	0,2 "	0,1 "	0,1 "	0,2 "
	3,65 "	3,75 "	3,9 "	3,8 "

der Wassertiere ebenfalls ganz ansehnliche Arsenmengen enthalten, ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen der Voruntersucher, die nach dem Vorbilde Ullmanns die Neurotropie des Salvarsans leugnen. Schließlich bestätigt sich die im ersten Teil ausgesprochene Vermutung der Rückresorption im Darm: bei allen 4 Tieren ist die Arsenmenge im Enddarm wesentlich geringer als im Vorderdarm.

Von einer Zusammenfassung meiner Ergebnisse, ungefähr wie es Ullmann gemacht hat, möchte ich absehen; vor allem aus dem Grunde, um nicht neue, wegen des geringen Umfangs unserer Untersuchungen doch nicht allgemein gültige Thesen in die Literatur zu bringen.

Schließlich ist es mir ein Bedürfnis, nach Abschluß meiner Untersuchungen Herrn Professor Spiethoff für die Anregung, Förderung und Unterstützung herzlichst zu danken.

Literatur.

C. Bachem, Die moderne Arsenotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 268, 1910.

Fischer und Hoppe, Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. 29, 1910.

Karl Greven, Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung von Salvarsan. (Separatdruck.)

Lockemann, Über den Arsennachweis mit dem Marshschen Apparat. Zeitschr. f. angewandte Chemie 18.

Meirowsky und Kretzmer, Die Salvarsantherapie der Syphilis. (Literatur!) Prakt. Ergebnisse auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten 3, 1914.

A. Stühmer, Salvarsanserum. Münch. med. Wochenschr. 14, 20, 49, 1914.

Karl Ullmann, Einfluß der Injektionsmethoden auf Remanenz und Wirkungsweise der Hg- und As-Präparate. Wiener med. Wochenschrift 13 u. f., 1911. — Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. Arch. f. Dermat. und Syph. 16 C, 1912.

W. Wechselmann, Über die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berl. klin. Wochenschr. 27, 1910.

v. Schubert, Münch. med. Wochenschr. 52, 1913.

B. Spiethoff, Zur Lösung des Neusalvarsans in Eigenserum. Med. Klinik 3, 1914. — Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsan-Serumlösungen. Med. Klinik 14, 1914.

Kötter, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin usw. Med. Klinik 19, 1914; Inaug.-Dissert. Jena 1914.

Treupel, Untersuchungen über das Verweilen des Salvarsans in der Blutbahn. Dermat. Zeitschr. 28, 2, 1915.