

SALVARSANUNVERTRÄGLICHKEIT UND VITAMIN C*.

Von

Dr. ARMIN WELCKER.

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. J. HÄMEL).

Die Salvarsan-Überempfindlichkeit(-Unverträglichkeit) ist eines der wichtigsten Probleme in der Syphilisbehandlung. Man hat versucht, das Salvarsan durch Kombination mit den verschiedensten Mitteln zu entgiften. Es zeigte sich, daß das Vitamin C einen günstigen Einfluß nicht nur auf die Verträglichkeit der einzelnen Injektionen, sondern auch auf die Heilung manifester Salvarsanschäden hatte.

BISE hat einen Fall von Salvarsanerythrodermie erfolgreich mit Vitamin C behandelt. FAYT hat Intoxikationserscheinungen bei der Verabreichung von Arsenobenzolpräparaten in 2 Fällen von Dermatitis herpetiformis Duhring durch Ascorbinsäure verhüten können. FISCHER wendet das Vitamin C bei Salvarsanexanthemen in Form von rohen Obstsaften an.

LANDFISCH hat 25 salvarsanüberempfindliche Patienten mit Vitamin C „desensibilisiert“. Er sah nur einen Versager, und in 16% der Fälle abgeschwächte Nebenerscheinungen. PIESOCKI hat das Salvarsan mit Zusatz von 0,05 g Ascorbinsäure injiziert und bei 5 Patienten alle Nebenerscheinungen unterdrücken können. SIGEMATU hat keine Wirkung des Vitamins C auf Salvarsanexantheme festgestellt. TAKAHASI u. SUGAI berichteten über 5 Fälle von „Salvarsanallergie“. Bei der Lösung des Salvarsans in 200 mg Redoxon fand sich keine vorbeugende Wirkung. Dagegen gab die intravenöse Injektion von 250–500 mg Ascorbinsäure $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Salvarsaninjektion einen schönen Erfolg.

In größerem Umfang hat sich DAINOW mit der Anwendung des Vitamin C bei Salvarsanunverträglichkeit beschäftigt. Den Ausgangspunkt seiner Überlegungen bildeten Tierversuche. Frische Neosalvarsanlösungen töten bei intravenöser Injektion von 375 bis 425 mg etwa 35% aller damit behandelten Mäuse. Bei Injektion einer Lösung, die 3–5 Stunden an der Luft gestanden hatte, steigt die Letalität auf 70%. Läßt man aber das Neosalvarsan in einer Ascorbinsäurelösung absteilen, so sterben nur 17–23% aller Mäuse.

DAINOW beobachtete eine ausgezeichnete therapeutische Wirkung der Ascorbinsäure bei Salvarsandermatosen. Er führte daraufhin alle Kuren mit Mischinjektionen durch. Die Fortführung gelang ihm so auch bei Patienten, die vorher die verschiedensten Erscheinungen von Unverträglichkeit gezeigt hatten. Bei getrennter Verabreichung der Ascorbinsäure und bei gleichzeitigen peroralen Gaben sah er dieselben Erfolge. Er nimmt an, daß das Salvarsan im Organismus in der von VOGTLIN u. SMITH angegebenen Weise durch Oxydation zu Arsinoxid wirksam wird. Die Ursache der Unverträglichkeitserscheinungen erblickt er darin, daß die Oxydation im hypovitaminotischen Organismus zu schnell vor sich geht. Er glaubt, die Wirkung der Ascorbinsäure beruhe darauf, daß sie bei gleichzeitiger Darreichung den Oxydationsablauf bremst und so das Salvarsanpräparat besser verträglich macht.

Zum Beweis dieser Ansicht hat DAINOW Belastungsversuche an 16 Patienten vorgenommen. 8 von ihnen schieden die Ascorbinsäure-Belastungsdosis sogleich aus, während die anderen 8 Ausscheidungsverzögerungen von 4–8 Tagen aufwiesen. Während jene das Salvarsan gut vertrugen, zeigten die letzteren Unverträglichkeitserscheinungen, und zwar in um so höherem Grade, je größer das Defizit war.

DAINOW stellt eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Grade der Intoleranzerscheinungen und dem der Hypovitaminose fest und erblickt infolgedessen in der Salvarsanintoleranz den Ausdruck einer latenten C-Hypovitaminose, bei der die Ascorbinsäurezugabe durch Beseitigung der Hypovitaminose eine spezifische Heilwirkung entfaltet. Er läßt allerdings die Möglichkeit offen, daß die Ascorbinsäure außerdem noch desensibilisierend im Sinne EPSTEINS oder HOCHWALDS wirke, vielleicht auch fördernd auf die Leberfunktion nach der Ansicht von VAUTHEY.

Die Frage, worauf die vorbeugende Wirkung der Ascorbinsäure beruht, ist also noch ungeklärt. Es genügt sicher nicht, allein an eine chemische Beeinflussung des Salvarsans bei der Mischung zu glauben. DAINOW hat festgestellt, daß die schützende Wirkung der Ascorbinsäure bei oraler Darreichung nicht geringer ist. Diese Tatsache erklärt die Erfahrungen von FASAL, die mit den unsrigen

übereinstimmen; sie besagen, daß die Häufigkeit von Salvarsanhautschäden in den obst- und gemüse-, d. h. Vitamin C-armen Monaten zunimmt.

DAINOW hat an die Tierversuche von SULZBERGER und OSER erinnert. Deren Ergebnisse sind allerdings ebenso wenig einheitlich wie die Versuche anderer Autoren über Salvarsan und Vitamin C sowie über Vitamin C und Allergiefragen überhaupt. Der Schlüssel zu dem ganzen Problem liegt unseres Erachtens bei der Frage, ob die Salvarsanunverträglichkeit ein echter allergischer Zustand ist oder nicht. Darüber ist seit Jahrzehnten schon in einer großen Zahl von Veröffentlichungen gestritten worden. Neuerdings hat sich VAUTHEY dafür eingesetzt, daß die Salvarsanüberempfindlichkeit ein anaphylaktischer Zustand ist. Er hat festgestellt, daß die Ascorbinsäure im Tierversuch nicht nur gegen Salvarsan, sondern auch gegen Vergiftungen mit einer ganzen Reihe von Chemikalien wirksam ist. Aus dieser allgemeinen Wirkung schließt er auf eine Leberschutzwirkung und mißt dem reticulo-endothelialen System die entscheidende Bedeutung bei. Die Ansichten von DAINOW lehnt er ab. — CORMIA bezweifelt, daß die Salvarsanüberempfindlichkeit eine echte Allergie ist; er hat im Schultz-Daleschen Versuch negative Befunde erhoben. Die Allergiefrage ist also vorläufig noch offen. — Von tierversimentellen Untersuchungen über den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Salvarsandermatitis besitzen wir schon eine ganze Reihe. MAYER und SULZBERGER stellten fest, daß die Meerschweinchenhaut sich bei Winterfutter leichter gegen Salvarsan sensibilisieren läßt als bei Sommerfutter. SULZBERGER und OSER haben verschiedene Meerschweinchenreihen, die abgestufte Mengen von Ascorbinsäure enthielten, sensibilisiert. Alle Tiere mit Vitamin C-Mengen oberhalb und unterhalb der Skorbutschutzdosis bekamen ziemlich gleiche Hauterscheinungen. Lediglich diejenigen mit einer hohen, weit über der Skorbutschutzdosis liegenden Ascorbinsäurezugabe waren gegen die Salvarsanüberempfindlichkeit geschützt. Dagegen wurden in den nicht gegen Skorbut geschützten Gruppen oft gerade die Tiere mit dem schwersten Skorbut nicht überempfindlich.

CHAPMAN und MORELL haben die Versuche von SULZBERGER und OSER wiederholt und dabei das Gegenteil gefunden.

YOSIKAWA hat die Versuche von MAYER und SULZBERGER nachgeprüft und gefunden, daß die Verabreichung von Vitamin C bei den Winterküstieren auf den Eintritt der „Salvarsanallergie“ nicht hemmend, sondern fördernd wirkte. Auch durch einmalige Injektion von Vitamin C vor der Sensibilisation oder vor der Reinjektion vermochte er den Auftritt der erythematösen Reaktion an der Reinjektionsstelle zu hemmen.

Umfassende Untersuchungen verdanken wir CORMIA, der die experimentelle Meerschweinchendermatitis in den verschiedensten Versuchsanordnungen durchgeprüft hat. Er hat nachgewiesen, daß Neosalvarsanpräparate von verschiedenen Firmen und Fabrikationsreihen in ganz verschiedenem Maß Dermatitis verursachen, bei gleichem Ergebnis der üblichen Toxizitätsprüfung. Er meint daher, daß die hautsensibilisierenden Eigenschaften der Salvarsane an dieser nicht gemessen werden können. Das verschiedene Sensibilisierungsvermögen gleichartiger Erzeugnisse aus verschiedenen Fabriken erklärt vielleicht auch die Widersprüche in den Versuchsergebnissen bei den oben zitierten Autoren. In den Tierversuchen von CORMIA förderte der Vitaminmangel im allgemeinen die Dermatitis. Offenbar beugt die vitaminreiche Kost der Entwicklung einer Überempfindlichkeit nicht vor, sondern verhindert die Hautreaktionen.

Die vorhandenen Tierversuche geben keine eindeutige Erklärung für die entgiftende Wirkung der Ascorbinsäure auf das Salvarsan, da ihre Ergebnisse zu wenig einheitlich sind. Immerhin bieten sie manche Parallelen zu den klinischen Beobachtungen.

Die Möglichkeit, eine Salvarsanbehandlung auch bei solchen Patienten durchführen zu können, die bisher jede Injektion mit mehr oder minder starken Unverträglichkeitserscheinungen beantworteten, ist unstreitig von der größten Bedeutung. Wir haben uns daher entschlossen, die vorliegenden Veröffentlichungen durch eigene Untersuchungen zu ergänzen.

Wir haben zunächst bei unseren Patienten die Vitamin C-Versorgung systematisch durchgeprüft. Dabei haben wir uns der Titration des Urins mit Dichlorphenol-Indophenol nach TILLMANS bedient und uns im allgemeinen an die von JEZLER und NIEDERBERGER angegebene Methodik gehalten. Als Belastungsdosis haben wir 300 mg gewählt, die grundsätzlich intravenös, in wenigen Ausnahmefällen intramuskulär gegeben wurden. Die Größe des Defizits ist nicht in mg ausgedrückt, sondern in der Anzahl der Tage, die bis zur Ausscheidung von mindestens der Hälfte der zugeführten Dosis verstrichen. Fälle mit Coliinfektion des Urins wurden als unbrauchbar ausgeschieden. Hinsichtlich der Einzelheiten unseres Ver-

* Zur Durchführung der Arbeit hat die I.G. Farbenindustrie A.-G. ihr Ascorbinsäurepräparat Cantan, die Hoffmann-La Roche A.G. ihre Dichlorphenol-Indophenol-Indicatortabletten zur Verfügung gestellt. Beiden Firmen sind wir zu großem Dank verpflichtet.

fahrens verweisen wir auf das an anderer Stelle (WELCKER und FRIEDRICH) Gesagte. Eine Aufgliederung unseres Beobachtungsguts nach der Art und dem Zeitpunkt des Auftretens von Nebenerscheinungen haben wir unterlassen, da diesem Gesichtspunkt hier nur sekundäre Bedeutung zukommt. Dagegen haben wir unsere Fälle nach der Schwere der klinischen Erscheinungen überhaupt beurteilt und in leichte, mittelschwere und schwere eingeteilt.

Unsere Tabelle umfaßt in 2 Teilen, A und B, zusammen 22 Kranke, von denen 2 zweimal aufgeführt sind. Sie werden im Folgenden näher beschrieben, und zwar zwecks besserer Übersicht beide Tabellenteile zusammengefaßt und nach der Größe des Defizits geordnet. Wo nichts Besonderes angegeben ist, sind die Kuren als Neosalvarsankuren kombiniert mit Wismut durchgeführt worden.

1. M. L., Asoziale. 1935 WaR. positiv. 1936 kombinierte Kur. Nach insgesamt 3,6 g Neosalvarsan entwickelte sich eine Salvarsandermatitis mit zeitweise äußerst bedrohlichem Zustand. — Am 8. VIII. 1938 aufgenommen. 2 ccm Solusalsarsan i. m. Am nächsten Tag follikuläre Rötung in der Kreuzgegend; 3 Tage p. i. ausgedehnte Dermatitis, Fieber bis 38,3°, Eosinophilie 7%. Nach Abklingen der Dermatitis trat ein starkes Gesichtsoedem auf; dann erschien ein makulöses Exanthem um die Vulva. — Nach Verschwinden aller Erscheinungen ergab die Belastung mit Ascorbinsäure Ausgleich am ersten Tag. Die Behandlung mit Salvvarsan erwies sich auch bei Wechsel der Präparate und Zugabe von Cantan als unmöglich.

2a. U. M., Hausgehilfin. Bei Geburt am 27. IV. 1938 positive WaR. festgestellt. Am 9. VI. nach insgesamt 1,4 g Neosalvarsan brach eine (leichte) Salvarsandermatitis mit Fieber bis 39,6° aus, die unter Cantaninjektionen in wenigen Tagen heilte. Bilanzausgleich nach 7 Tagen. Am 18. VI. Injektion von 0,45 Natriumsalvarsan. Abends beginnendes Erythem, in den nächsten Tagen Entwicklung einer ganz schweren Salvarsandermatitis mit beginnender akuter gelber Leberatrophie. Die Rettung des Lebens gelang.

3a. G. G.-H., Glasarbeiterin. 1936 Lues congenita festgestellt. Bei Beginn der 2. kombinierten Neosalvarsankur waren an den Nates juckende rote Frieseln aufgetreten. Einweisung. Bilanzausgleich nach 4 Tagen. Danach Injektion von 0,2 g Natriumsalvarsan. Am nächsten Tag trat eine juckende Dermatitis der Arme auf. Die Kur wurde dann mit Neosilbersalvarsan fortgesetzt und reaktionslos vertragen.

4. O. H., Hausfrau. Bilanzausgleich mit 6 Tagen. Neosalvarsankur wurde zunächst gut vertragen. Nach der 9. Injektion zu 0,45 g entstand mehrtägiges Fieber bis 38,9° ohne organischen Befund. Störungsfreie Fortsetzung der Kur.

5. W. G., Landarbeiter. Belastungsversuch; Ausgleich mit 3 Tagen. Danach wurde 0,45 Neosalvarsan injiziert. Am nächsten Tag stieg die Temperatur bis 39,2°. Alle weiteren Injektionen wurden reaktionslos vertragen.

13. G. P., Schüler. 1939 wegen Stomatitis ulcerosa Injektion von 0,15 g Neosalvarsan. Sofort starkes Erbrechen, Atemnot, Angstgefühl; nach wenigen Minuten Wohlbefinden. Bei Neuerkrankung Ausgleich des Vitamin C-Defizits nach 7 Tagen. 2 Tage später Injektion von 0,3 g Neosalvarsan. Übelkeit begann noch während der Injektion; sofort danach heftiges Erbrechen, starke Atemnot, Beklemmungs- und Angstgefühl, also angioneurotischer Symptomenkomplex, mit völligem Wohlbefinden schon 2 Minuten später.

6. K. S., Hausfrau. 1937 WaR. positiv. Nach 4 × 0,6 g Neosalvarsan urtikarielles Exanthem. 2 Wochen später Injektion von 0,3 g Neosalvarsan. Sofort entstand eine Dermatitis mit starken Ödemen. Störungsfreie Fortsetzung der Behandlung mit Neosilbersalvarsan (2 Kuren). 1938 wurden 11 mal 6 ccm Solusalsarsan gegeben. Danach entstand eine schwere Salvarsandermatitis mit hohem Fieber. Bilanzausgleich in 3 Tagen. Später wurden insgesamt 2,0 g Natriumsalvarsan als Mischinjektion mit 100 mg Cantan gut vertragen.

7. E. W., Hausfrau. 1937 WaR. positiv. 4 Neosalvarsankuren in kurzem Abstand. Während der 4. trat eine ausgedehnte Lichen ruber-ähnliche Arsendermatose auf. Bilanzausgleich mit 3 Tagen. Nach 7monatiger klinischer Behandlung wurde äußerst vorsichtig eine neue Kur begonnen und das Neosalvarsan stets in 300 mg Cantan gelöst gegeben. Trotzdem war nach 3,5 g Neosalvarsan und 3300 mg Cantan die Dermatoe wieder so schwer rückfällig geworden, daß jede weitere Behandlung mit Salvvarsan aufgegeben werden mußte.

14. I. D., Schulmädchen. 1939 Lues congenita festgestellt. 1. kombinierte Kur wurde gut vertragen. Bei der 2. Kur trat nach der 6. Injektion von 0,3 g Neosalvarsan Übelkeit und 3 Tage später eine leichte Salvarsandermatitis auf. Diese heilte sehr schnell unter täglichen Cantaninjektionen zu 200 mg. Bilanzausgleich nach 2 Tagen, mit 400 mg. Bei Umrechnung auf das Körpergewicht ist diese Kranke der Gruppe I der Erwachsenen zuzuzählen, mit Bilanzausgleich innerhalb 3 Tagen.

Nun folgen die Fälle mit Ausscheidungsverzögerungen von mehr als 3 Tagen, bis zur Dauer von 6 Tagen, die bei DAINOW als Hypovitaminosen angeführt werden.

3b. G. G.-H. wurde schon unter 3a beschrieben. Im Laufe der 2. kombinierten Kur waren an den Nates juckende rote Frieseln aufgetreten, die schnell verschwanden. Bilanzausgleich in 4 Tagen.

8. O. W., Glasschreiber. 1938 wegen Neurolues mit Malariakur behandelt. Nachbehandlung mit Neosalvarsan. Nach der 5. Injektion entstand eine mittelschwere Salvarsandermatitis; Bilanzausgleich in 5 Tagen. Vorher waren alle üblichen Salvvarsanpräparate in niedrigster Dosis mit Zusatz von 50 mg Cantan, teilweise außerdem noch von Traubenzucker versucht worden. Pat. reagierte jedoch stets mit Fieber und Hautreizerscheinungen, so daß jede Salvvarsanbehandlung aufgegeben werden mußte.

9. F. T., Hausgehilfin. 1938 Lues II. Nach 1,4 g Neosalvarsan trat eine Salvarsandermatitis mit Fieber bis 40° auf, die schnell wieder abklang. Die Kur konnte bald weitergeführt und ohne Störung beendet werden. Danach Bilanzversuch. Ausgleich in 4 Tagen.

15. E. E., Hausfrau. 1938 WaR. positiv. 2 kombinierte Neosalvarsankuren gut vertragen. 5 Wochen später Hautjucken und rote Flecke. Mit Beginn der 3. Kur Verschlimmerung. Es entwickelte sich eine Lichen ruber planus-artige Arsendermatose. Bilanzausgleich mit 6 Tagen. Bei längerer Behandlung mit 300 mg Cantan pro die zeigte sich keine Besserung.

16. I. W., Hausfrau. 1938 Geschwür im Rachen. WaR. positiv. Nach insgesamt 2,5 g Neosalvarsan trat langsam eine ziemlich hochgradige nässende Salvarsandermatitis und ein Absceß am Damm auf. Pat. wurde in schlechtem Allgemeinzustand, anämisch, fiebernd, aufgenommen. Bilanzausgleich in 6 Tagen. Unter laufender Behandlung mit 300 mg Cantan täglich heilte die Dermatitis außergewöhnlich schnell. Fortsetzung der Kur mit 2,9 g Natriumsalvarsan wurde reaktionslos vertragen.

17. A. S., Hausgehilfin. 1939 Lues congenita festgestellt. Auf die ersten Neosalvarsaninjektionen reagierte Pat. mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Abgeschlagenheit. In der Klinik trat nach Injektion von 0,45 Neosalvarsan am nächsten Tage unter Frösteln und Kopfschmerz ein urtikarielles Exanthem und ein Ödem der Lippen und Augenlider auf. Die Erscheinungen waren einen Tag später verschwunden. Die nächsten Salvvarsaninjektionen wurden als Mischspritzen mit 50 mg Cantan gegeben und reaktionslos vertragen. Die Kur wurde ohne Cantan fortgesetzt und so ebenso gut vertragen.

18. H. G., Schulkind. 1939 Lues congenita festgestellt. Behandlung mit 17 ccm Solusalsarsan. Danach brach eine mittelschwere Salvarsandermatitis mit Ödemen aus. Unter täglichen Injektionen von 200 mg Cantan heilte die Krankheit außerordentlich schnell. Bilanzausgleich mit 600 mg. Bei Umrechnung auf das Körpergewicht gehört der Fall in die Gruppe 2 der Erwachsenen mit Bilanzausgleich innerhalb 4–6 Tagen. — Später wurde die Behandlung mit Natriumsalvarsan unter Beigabe von 100 mg Cantan gut vertragen.

Anschließend folgen die Fälle mit abnorm hohem Ascorbinsäuredefizit.

2b. U. M. Schon unter 2a geschildert. Sechs Wochen nach der Geburt, nach 3 Injektionen zu 0,45 g Neosalvarsan, brach eine (leichte) Salvarsandermatitis aus, die unter Cantaninjektionen zu 300 mg pro die schnell heilte. Bilanzausgleich binnen 7 Tagen.

10. K. H., Klavierbauer. 1939 Lues II. Nach der 3. Neosalvarsaninjektion zu 0,6 g trat ein Temperaturanstieg bis 40,1° auf; Wohlbefinden nach 3 Tagen. Nach der 4. Injektion erneuter Temperaturanstieg bis 39,6° und Ausbruch eines universellen morbilliformen Salvarsanexanthems, Bilanzausgleich in 7 Tagen. Die Kur wurde dann mit 3,3 g Natriumsalvarsan störungsfrei fortgesetzt.

11. K. Z., Polierer. 1932 Chorioiditis luica. WaR. +. Kombinierte Kur mit 5,9 g Neosalvarsan. Danach juckender Ausschlag am ganzen Körper und hohes Fieber. 1938 wurden 3 Neosalvarsaninjektionen gegeben. Schon nach der ersten zeigte sich eine Rötung an den Unterschenkeln, die sich über den ganzen Körper ausbreitete. Pat. wurde wegen Salvarsandermatitis in reduziertem Allgemeinzustand aufgenommen. Bilanzausgleich mit 8 Tagen. Eine Injektion von 0,3 g Neosilbersalvarsan gemischt mit 300 mg Cantan wurde gut vertragen.

19. A. T., Verkäuferin. 1939 Lues congenita festgestellt. Nach der 9. Neosalvarsaninjektion trat eine leichte Salvarsandermatitis auf. Bilanzausgleich in 8 Tagen. Unter täglichen Cantaninjektionen heilte die Dermatitis sehr rasch.

20. E. K., Hausfrau. 1939 WaR. positiv. Kombinierte Neosalvarsankur. Schon nach der 2. Injektion zeigte sich Jucken und Brennen sowie Hautrötung und Krusten. Nach der 8. Injektion trat eine schwere Dermatitis auf. Einweisung. Schnelle Heilung unter Cantan. Bilanzausgleich in 8 Tagen.

21. R. S., Kraftfahrer. PA. im Mai 1939. Seitdem 2 unregelmäßige kombinierte Neosalvarsankuren. S. wurde mit einer bereits abklingenden offensichtlich sehr schwer gewesen Neosalvarsan-

Nr.	Name	Alter	Gewicht	Aufnahmebefund	Abgesättigt in Tagen	Salvarsanschaden		Behandlung in der Klinik	Kurveverlauf
						Verlauf	Monat		

Tabelle A.

Gruppe 1.

1	M. L.	24	51,9	L. latens (spät), Go. chron., Acne vulg., Angina	1	mittel	August	2 ccm Solu-Salvars.	Dermatitis
2a	U. M.	17	60,7	L. latens (früh), Puerperium	1	schwer	Juni	Keine	
3a	G. G.-H.	17	49,6	L. congenita	1	leicht	August	1 komb. Neosilber-Salv.-Kur	o. B.
4	O. H.	49	44,8	L. III, Struma	1	leicht	Juli	Neo-Salv.-Kur weiter	o. B.
5	W. G.	44	60,0	L. II	1	leicht	Juli	Neo-Salv.-Kur weiter	o. B.
6	K. S.	38	51,7	L. latens (spät), Solu-Salv.-Dermatitis, Absceß, Graviditas m. III, Gastritis anacida	3	schwer	Juni	1,65 g Natrium-Salv. + Cantan	o. B.
7	E. W.	39	44,9	L. latens (spät), Arsendermatose, Parametritis, Gastritis anacida	3	schwer	März	3,5 g Neo-Salvarsan + Cantan	Dermatose

Gruppe 2.

3b				L. congenita	4	leicht	August	0,2 g Natrium-Salv.	Dermatitis
8	O. W.	38	71,1	L. cerebros spinalis, Neo-Salv.-Dermatitis, Psoriasis	4	mittel	März	Alle Salv.-Präp. + Cantan	Dermatitis
9	F. T.	20	48,4	L. II	4	leicht	Mai	Komb. Neo-Salv.-Kur weiter	o. B.

Gruppe 3.

2b				L. latens (früh), Puerperium	7	leicht	Juni	0,45 g Natrium-Salv.	Dermatitis s. 2a
10	K. H.	24	72,5	L. II	7	leicht	Dezember	Kurfortsetzung mit Natrium-Salv.	o. B.
11	K. Z.	59	57,0	L. III, Neo-Salv.-Dermatitis, Gastritis subacida	8	mittel	April	Keine	
12	B. F.	39	63,5	L. latens (früh), Ulcus molle (mixtum?)	11	o. B.	Juni	2,3 g Neo-Salv.	o. B.

Tabelle B.									
Gruppe 1.									

13	G. P.	14	55,2	Stomatitis ulcerosa	1	leicht	März	0,3 g Neo-Salv.	Angioneur. Symp.-K.
14	I. D.	10	28,4	L. congenita	400 mg	leicht	Mai	Kurfortsetzung mit Natrium-Salv.	o. B.

Gruppe 2.

15	E. E.	26	65,5	L. latens (spät), Arsendermatose	6	mittel	April	Keine	
16	I. W.	25	50,5	L. III, Neo-Salv.-Dermatitis, Absceß, sek. Anämie	6	schwer	Mai	2,9 g Natrium-Salv.	o. B.
17	A. S.	22	61,4	L. congenita, Salvarsanunverträglichkeit, Ozaena	6	leicht	Juli	s. Text	
18	H. G.	8	25,3	L. congenita, Solu-Salv.-Dermatitis	600 mg	mittel	Juli	1 komb. Natr.-Salv.-Kur + Cantan	o. B.

Gruppe 3.

19	A. T.	17	57,3	L. congenita, Neo-Salv.-Dermatitis	8	leicht	April	Keine	
20	E. K.	33	58,5	L. latens (spät), Neo-Salv.-Dermatitis, sek. Anämie	8	schwer	Oktober	Keine	
21	R. S.	27	72,0	L. latens (spät)?, Neo-Salv.-Dermatitis, Pyodermie	9	schwer	August	0,15 g Natr.-Salv. + Cantan	Dermatitis
22	E. S.	66	58,1	L. latens (spät), Neo-Salv.-Dermatitis, Myomalacie	11	schwer	November	Keine	

dermatitis aufgenommen. Bilanzausgleich mit 9 Tagen. Die Dermatitis heilte unter Cantan sehr schnell. Später wurde die Salvarsanbehandlung aufgegeben, weil S. auf 0,15 g Natriumsalvarsan bei vorheriger Gabe von 300 mg Cantan per os mit Anfangerscheinungen einer Dermatitis reagierte.

22. E. S., Invalide. 1938 wurde wegen positiver WaR. eine antiluische Kur durchgeführt, nur Neosalvarsan. 1939 wurde eine kombinierte Neosalvarsankur mit einer Gesamtdosis von 6,5 g durchgeführt. Pat. wurde mit einer schweren Salvarsandermatitis in sehr schlechtem Allgemeinzustand aufgenommen. Er erhielt zuerst täglich 1 g Natriumthiosulfat i. v. Da nach 5 Tagen noch keine wesentliche Besserung eingetreten war, wurde das Natriumthiosulfat abgesetzt; Pat. erhielt nun täglich 300 mg Cantan i. v. Daraufhin trat sehr schnell ein Umschwung ein, die Dermatitis heilte rasch. Bilanzausgleich erst nach 11 Tagen. Die Hypovitaminose erklärt sich wohl dadurch, daß Pat. seit Jahren hauptsächlich von Mehlspeisen gelebt hat.

12. B. F., Landarbeiter. Trotz Hypovitaminose wurde Neosalvarsan reaktionslos vertragen. Das hohe Defizit ist wohl in erster Linie durch das beginnende Carcinom zu erklären.

Unser Bestand ist in beiden Tabellen in 3 Gruppen gegliedert. Die 1. ist die der Kranken mit Bilanzausgleich innerhalb 3 Tagen, die auch in der Zusammenstellung von

DAINOW als Normalfälle angesehen werden. In dieser Gruppe führen wir auch Kranke auf, die nach vorausgegangener Absättigung mit Vitamin C in der Klinik Erscheinungen von Salvarsanunverträglichkeit gezeigt haben (2a—5, 13). Sinngemäß hinzuzufügen wären hier eigentlich noch alle Kranken, bei denen sich nach überstandener Dermatitis trotz Absättigung die Salvarsanbehandlung nicht durchführen ließ.

Die 2. Gruppe umfaßt die Kranken mit einer Ausscheidungsverzögerung bis zu 6 Tagen, die wir in Übereinstimmung mit der überwiegenden Mehrzahl aller Autoren noch als physiologisch ansehen (MEYER). Wir sind uns darüber klar, daß diese Grenze willkürlich ist. Jedenfalls entspricht sie am besten den klinischen Verhältnissen bei unseren Kranken. Innerhalb 6 Tagen findet sich der Bilanzausgleich bei der letzten größeren Gruppe von Menschen, die in bezug auf ihren Vitamin C-Stoffwechsel als klinisch gesund anzusprechen sind. Über diese Grenze hinaus liegen, auch bei klinischer Gesundheit, nur Einzelfälle.

Als 3. Gruppe erscheinen die Kranken mit Ausscheidungsverzögerung von 7 Tagen aufwärts. Klinisch eindeutige Hypovitaminosen waren auch hier nicht dabei. Abnorme

Ernährungsverhältnisse ließen sich nur bei Patient 22 feststellen. Bei den Patienten 2b und 12 gibt die klinische Diagnose Puerperium bzw. Carcinom eine Erklärung für das ungünstige Ergebnis des Belastungsversuchs.

In den Monaten April bis Dezember 1938 haben wir bei allen Lueskranken die Absättigung mit Ascorbinsäure durchgeführt. Diejenigen, die das Salvarsan in der Klinik oder schon vor Aufnahme nicht vertrugen, sind in Tabelle A zusammengefaßt. Sie enthält 12 Patienten.

Tabelle B umfaßt 10 Kranke, die in den Monaten Februar bis November 1939 wegen Salvarsanunverträglichkeit aufgenommen wurden. In dieser Zeit haben wir nicht mehr bei jedem Lueskranken einen Bilanzversuch vorgenommen. Die Kranken der Tab. B sind wegen ihrer Unverträglichkeitserscheinungen ausgewählt worden; sie stellen also eine gewisse Gegenauslese dar.

Betrachten wir nun die einzelnen Gruppen. Die 1., mit Bilanzausgleich in 1–3 Tagen, umfaßt insgesamt 9 Kranke, nämlich 7 aus Tabelle A und 2 aus Tabelle B. Sie haben Unverträglichkeitserscheinungen der verschiedensten Art und Schwere gezeigt. Unter ihnen befindet sich als 2a der schwerste in dieser Arbeit überhaupt geschilderte Fall. Auch die Fälle 6 und 7 sind als schwer anzusprechen, Fall 1 als mittelschwer, Fall 3a, 4, 5, 13 und 14 als leicht. Die 1 malige Fieberreaktion bei Fall 5 ist nicht mit voller Sicherheit auf das Salvarsan zu beziehen.

Noch ungünstiger wird das Ergebnis, wenn wir als Sondergruppe die 6 Kranken herausnehmen, die eine maximale Absättigung des Organismus mit Ascorbinsäure aufweisen, also die Kranken mit Überschußausscheidung am 1. Tag und diejenigen, die vor der Salvarsangabe in der Klinik mit Ascorbinsäure abgesättigt wurden. Es handelt sich um die Fälle 1 bzw. 2a, 3a, 4, 5 und 13. Der mittelschwere Fall 1 ergab nach Abheilung der Dermatitis eine hohe Überschußausscheidung schon am 1. Tag. Patient 2a, 3a, 5 und 13 erhielten eine geringe Salvarsandosis direkt nach dem Bilanzausgleich, also im Zustande maximaler Vitamin C-Anreicherung. Patient 13 reagierte mit leichten Erscheinungen im Sinne des angioneurotischen Symptomenkomplexes, Patient 2a mit einer schweren Dermatitis und beginnender akuter gelber Leberatrophie. Bei 3a trat nur eine leichte Dermatitis und bei 5 vorübergehendes Fieber auf. Patient 4 bekam erst nach der 9. Neosalvarsaninjektion mehrtägiges Fieber. In dieser Sondergruppe stehen also ein schwerer und ein mittlerer Fall 4 leichten gegenüber.

Zur Gruppe 2, Bilanzausgleich in 4–6 Tagen, gehören insgesamt 7 Kranke, und zwar 3 aus Tabelle A und 4 aus Tabelle B. In den Fällen 3b, 8, 9 und 15–18 sind Nebenerscheinungen aufgetreten, die in Fall 16 als schwer, in den Fällen 8, 15 und 18 als mittelschwer, in den übrigen (9, 17 und 3b) als leicht zu bezeichnen sind.

Nun zur Gruppe 3 mit unzureichendem Vitamin C-Bestand des Organismus. Es sind aus beiden Tabellen die Fälle 2b und 10–12 sowie 19–22, zusammen 8. Von diesen kann man 2b, 10 und 19 als leicht, 11 als mittelschwer bezeichnen, während Fall 20–22 als schwer angesehen werden müssen. Aus 2b hat sich bei erneuter Salvarsanangabe der schwerste Fall unserer Zusammenstellung (2a) entwickelt. Die Anwendung des Salvarsans bei Patient 22 war ein Kunstfehler; sie hätte unbedingt unterbleiben müssen. Die schwere Dermatitis bei Patient 20 und 21 ist erst dadurch entstanden, daß hier trotz Unverträglichkeitserscheinungen schon am Anfang der Kur noch wochenlang weitergespritzt wurde. Bei solcher Unaufmerksamkeit wird natürlich fast immer eine leichte Salvarsandermatitis früher oder später in eine schwere Form übergehen, ganz unabhängig vom Vitamin C-Bestand des Organismus.

In Gruppe 3 finden sich 7 Fälle von Salvarsanunverträglichkeit. Ihnen steht ein Kranker gegenüber, der das Salvarsan störungsfrei vertrug, nämlich Nr 12. Er ist aber gerade derjenige mit dem höchsten Defizit in unserem gesamten Bestand, mit einer Ausscheidungsverzögerung, die man auch bei weitherzigster Auslegung des Hypovitaminosebegriffs nicht mehr als normal bezeichnen kann. Übrigens hat MEYER

über einen Patienten mit einem noch höheren Defizit, nämlich von 4000 mg, berichtet. Dieser vertrug die Salvarsankur gut, bis auf eine leichte Abgeschlagenheit und Brechreiz nach den Spritzen.

Überblickt man die tabellarische Zusammenstellung unseres Bestandes, so ist es schwer, eine Gesetzmäßigkeit abzuleiten. Die Unverträglichkeitserscheinungen sind ziemlich gleichmäßig über die beiden Tabellen verstreut, nicht nur der Zahl, sondern auch der Schwere nach. Unter den Intoleranzfällen der Gruppe 1 in beiden Tabellen befinden sich 4 schwere und mittelschwere gegen 5 leichte, in Gruppe 2 stehen 4 mittlere und schwere gegenüber 3 leichten Fällen.

Etwas andere Ergebnisse zeigt nun Gruppe 3, mit zusammen 8 Patienten aus beiden Tabellen, von denen nur einer das Salvarsan gut vertrug. Unter den anderen 7 befanden sich 3 leichte gegen 1 mittelschweren und 3 schwere Fälle. Dabei muß man allerdings berücksichtigen, daß hier eine Gegenauslese stattgefunden hat. Die schweren Fälle der Gruppe 3 stammen aus einem wesentlich größeren Zeitraum als die anderen. Hätte man die Bilanzuntersuchung der Kranken, die das Salvarsan gut vertrugen, nach Abschluß der Kur ebenso lange fortgesetzt, so wäre sicher mancher von diesen gleich Patient 12 in Gruppe 3 eingereiht worden. Betrachtet man Tabelle A und B getrennt, so ergeben sich ganz andere Verhältnisse. In Tabelle A, wo alle Kranken innerhalb eines bestimmten Zeitraumes bei Aufnahme gleichmäßig durchuntersucht wurden, stehen alle schweren Krankheitsformen gerade in Gruppe 1, also in der Gruppe der besten Ascorbinsäureversorgung. Die Schwerkranken der Tabelle B sind ja erst durch nachträgliche Auswahl hinzugekommen. Man kann hier also nicht ohne weiteres einen Vergleich mit den Patienten der Tabelle A ziehen.

DAINOW hat eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Vorliegen einer Hypovitaminose und dem Auftreten von Salvarsanunverträglichkeitserscheinungen, die mit der Größe der Ausscheidungsverzögerung an Schwere zunehmen, gefunden. Davon kann bei unseren Kranken nicht die Rede sein. Dieser Gegensatz ist recht scharf. Man muß aber berücksichtigen, daß DAINOW seine Bilanzversuche anders bewertet hat als wir. Unter seinen 8 Fällen von Salvarsanunverträglichkeit, die er sämtlich als Hypovitaminosen bezeichnet hat, befinden sich 7, die nach unserer Auffassung in Gruppe 2 gehören, also zu den Normalfällen. Nur 1 von DAINOWS Fällen hat eine Ausscheidungsverzögerung von 8 Tagen und rechnet damit zu der hypovitaminotischen Gruppe 3. Von den anderen 7 Fällen haben 4 ein Defizit von 4 Tagen. Das kann man aber unmöglich als Hypovitaminose bezeichnen. 2 andere Fälle mit einer Ausscheidungsverzögerung von 6 und 1 Fall mit einem Defizit von 5 Tagen werden von uns in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren als Normalbefunde betrachtet, mögen hier aber als Grenzfälle außer Ansatz bleiben. — Betrachtet man also die Befunde von DAINOW unter diesem Gesichtspunkt, so besteht zwischen seinen Ergebnissen und den unserigen kein Gegensatz mehr. Seinen Schlußfolgerungen vermögen wir uns allerdings nicht anzuschließen. Eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Bestand des Organismus an Vitamin C und dem Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen gegenüber dem Salvarsan besteht nach unseren Feststellungen nicht.

Unsere Ausführungen dürfen aber keineswegs so verstanden werden, als wollten wir den Einfluß der Vitamin C-Versorgung auf die Entstehung von Unverträglichkeitserscheinungen gegenüber dem Salvarsan ganz allgemein ablehnen. 1933 hat FASAL über die Erfahrungen der Wiener Klinik bei Salvarsanschäden berichtet und an Hand des großen und beweiskräftigen Bestandes von 125 Fällen festgestellt, daß die Häufigkeit des Vorkommens von Salvarsanhautschäden in den Monaten April und Mai leicht ansteigt. TRIER hat eine Kurve des Vitamin C-Spiegels des Blutes im Verlaufe der Jahreszeiten aufgestellt. Sie schwankt je nach der Versorgung der Bevölkerung mit Gemüse und Obst, mit dem Minimum im Mai. Wir haben in unserer Tabelle den Monat des Auftretens der Salvarsanschäden mit angegeben. Vergleicht man bei den einzelnen Fällen Salvarsanverträglichkeit

und Kalendermonat, so findet sich in der Tat ein leicht gehäuftes Auftreten von Schäden in den obst- und gemüsearmen Monaten von März bis Juni. Das stimmt überein mit den Ergebnissen von FASAL und dem Verlauf der Kurven bei TRIER. Ob außer dem Vitamin C noch andere vegetabilische Nahrungsbestandteile hierbei eine Rolle spielen, vermögen wir nicht zu entscheiden. Der absolute Vitaminbestand des Organismus ist nach unseren Ergebnissen sicher nicht der ausschlaggebende Faktor für das Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen; das geht aus unserer Tabelle deutlich genug hervor. Aber einen hemmenden Einfluß der gleichzeitigen Ascorbinsäurezufuhr auf den Ausbruch von Salvarsanschäden wird man kaum in Zweifel ziehen können. Die Forderungen, die man demnach an die Ernährung vor und während der Durchführung von Salvarsankuren zu stellen hat, ergeben sich von selbst.

Als Heilmittel gegen Salvarsanhautschäden ist die Ascorbinsäure, wie wir einleitend erwähnt haben, von BISE, FISCHER, PIESOCKI, DAINOW, SIGEMATU angewandt worden. Während der letztere keinen Erfolg gesehen hat, stellen BISE, PIESOCKI sowie DAINOW die Wirkung des Vitamin C auch bei schweren Dermatitis über die aller bisher gebräuchlichen Heilmittel.

Wir haben einige der beschriebenen Kranken mit Ascorbinsäure behandelt. Leichteste Dermatitis, die von selbst heilen, und flüchtige Exantheme lassen wir in diesem Zusammenhang außer Betracht. In den Fällen 2a, 6, 16, 18, 19, 20, 21 und vor allem 22 war aber die Wirkung der Ascorbinsäure deutlich und eindrucksvoll. Entzündliche Erscheinungen, Ödeme und Fieber verschwanden schnell, und das Allgemeinbefinden wurde sehr günstig beeinflusst. DAINOW hat in einigen Fällen schon mit Injektionen von 50–100 mg einen entscheidenden Umschwung im Krankheitsbild erzielt. Wir müssen leider gestehen, daß uns so glänzende Erfolge nicht beschieden waren. Wir haben als Tagesdosis 300 mg i. v. oder i. m. angewandt; eine eindeutige Wendung im Krankheitsbild haben wir aber, je nach der Schwere der Erkrankung, meist erst nach einigen Tagen gesehen. Ein abschließendes Urteil über den Wert der neuen Therapie, insbesondere im Vergleich zu dem jetzt meistgebrauchten Natriumthiosulfat, möchten wir vorerst noch nicht abgeben. Es scheint uns aber doch schon festzustehen, daß wir in der Ascorbinsäure ein sehr wertvolles Heilmittel für die Salvarsandermatitis besitzen. Ergebnislos blieb die Ascorbinsäuretherapie lediglich im Fall 15, doch läßt sich diese Lichen ruber planus-ähnliche Arsendermatose in keiner Weise mit der praktisch viel wichtigeren Dermatitis vergleichen. — Allerdings blieb auch bei einem kürzlich aufgenommenen, in dieser Arbeit nicht angeführten Kranken die frühzeitig einsetzende Behandlung mit Cantan ohne jeden Einfluß auf den zunehmend schweren Verlauf der Dermatitis. Auch Thiosulfat blieb wirkungslos. Der Kranke starb schließlich an einer interkurrenten Infektion.

Als Vorbeugungsmittel gegen das Auftreten von Nebenerscheinungen nach Salvarsaninjektion ist die Ascorbinsäure von FAYT, LANDFISCH, PIESOCKI, TAKAHASI und SUGAI, DAINOW gegeben worden. PIESOCKI sowie DAINOW vermochten in einer großen Anzahl von Fällen alle Nebenerscheinungen bei der Salvarsantherapie zu unterdrücken. Über einen Bestand von 25 Fällen verfügt LANDFISCH. Bei 3 von diesen erzielte er aber nur eine Milderung der Nebenerscheinungen, und in 1 Fall erlebte er einen völligen Versager. FAYT erzielte bei 2 Fällen einen Erfolg. TAKAHASI und SUGAI fanden bei Lösung des Salvarsans mit 200 mg Redoxon keine vorbeugende Wirkung, bei Injektion der Ascorbinsäure $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Salvarsaninjektion beobachteten sie jedoch einen schönen Erfolg.

Wir haben in einem Teil der hier beschriebenen Fälle die Zugabe von Cantan ebenfalls angewandt, und zwar mit unterschiedlichen Ergebnissen. Im Fall 6, wo sich eine starke Überempfindlichkeit gegen Neo- und Solusalvarsan entwickelt hatte, wurde die Kur mit Mischinjektionen von 100 g Cantan störungsfrei fortgesetzt, allerdings unter Verwendung von Natriumsalvarsan; auch Neosilbersalvarsan war vorher gut vertragen worden. Im Fall 7 wurde das Neosalvarsan mit 300 mg Cantan als Mischinjektion gegeben. Selbst die Anwendung ungefähr gleicher Mengen von Neosalvarsan und Cantan vermochte das Wiederaufflammen der Arsendermatose nicht zu verhüten. Ebenso verlief Fall 8. Hier wurden nach-

einander Neosalvarsan, Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan als Dosis I in Mischung mit 100 mg Cantan gegeben; jedesmal kam es zu Temperatur- und Hautreaktionen. Das gleiche geschah bei Fall 1. Im Fall 17 dagegen war der Zusatz von 50 mg Cantan zur Neosalvarsanlösung ein voller Erfolg. Die bei den vorigen Injektionen recht beträchtlichen Nebenerscheinungen blieben gänzlich aus. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß nach einigen Mischinjektionen das Cantan wieder weggelassen wurde und daß die nächsten Gaben von reinem Neosalvarsan ebensogut vertragen wurden. Ähnliche Beobachtungen haben wir seitdem auch an anderen, nicht in dieser Arbeit genannten Kranken gemacht. Nachdem die anfänglichen Unverträglichkeitserscheinungen mit Mischinjektionen unterdrückt worden waren, gelang es später, die Neosalvarsanbehandlung ohne Zugabe von Vitamin C störungsfrei fortzusetzen.

Wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Schutzwirkung derartiger Ascorbinsäuremischinjektionen überhaupt sein muß, dafür mögen als Beispiel die Kranken 4, 5 und 9 dienen. Bei ihnen wurde die Behandlung trotz Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ruhig in der alten Weise fortgesetzt und anstandslos weiter vertragen. In den Fällen 4 und 5 ist noch der Einwand möglich, daß es sich bei den Fieberreaktionen nicht mit absoluter Sicherheit um Salvarsanschäden gehandelt hat, da Fieber kein eindeutiges Symptom ist. Dafür ist die Salvarsandermatitis im Fall 9 über alle Zweifel erhaben. Auch hier wurde die Fortsetzung der Behandlung gut vertragen; allerdings wird man solche Versuche im allgemeinen nicht riskieren mögen. Hätte man aber nach Auftreten der Nebenerscheinungen die Salvarsanbehandlung unter Zusatz von Cantan fortgesetzt, so wären alle 3 Fälle als Erfolge der Ascorbinsäurebehandlung erschienen.

Wir haben im allgemeinen bei Auftreten von Salvarsanschäden die Behandlung mit anderen Salvarsanpräparaten fortgesetzt und sind damit meist zum Ziele gekommen; die Kuren konnten ohne Beschwerden fortgeführt werden. Als Beispiele nennen wir die Fälle 3, 10, 14 und 16. — Nach unseren bisherigen Erfahrungen mit der Ascorbinsäuremischinjektion (auch in anderen Fällen als den hier beschriebenen) müssen wir sagen, daß das Verfahren wirksam ist. Bei vielen Kranken ist die Fortsetzung der Behandlung unter Ausschaltung der Nebenerscheinungen möglich. Andererseits ist die Anzahl der Versager keineswegs unbedeutend, und diese hatten wir leider gerade da zu verzeichnen, wo der Erfolg am wichtigsten gewesen wäre, d. h. bei den Kranken, die das Salvarsan bei Anwendung aller bisherigen Hilfsmittel nicht vertrugen. Ähnliche Erfahrungen hat LANDFISCH gemacht. Andererseits haben auch ältere Methoden zur Überwindung von Salvarsannebenerscheinungen ihren Wert bewiesen. Angesichts dieser Tatsachen können wir uns nicht davon überzeugen, daß die Mischbehandlung mit Ascorbinsäure in der Verhütung von Nebenerscheinungen bei der Salvarsantherapie mehr leistet als die älteren Verfahren. Einsteilen scheint uns die Heilwirkung der Ascorbinsäure bei Dermatitis von erheblich größerem Wert zu sein als ihre vorbeugende Wirkung in Gestalt von Mischinjektionen. DAINOW vertritt allerdings die grundsätzliche Mitverwendung von Ascorbinsäure bei sämtlichen Salvarsaninjektionen von Anfang an; ob sich bei diesem kostspieligen Verfahren das Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen weitgehend vermindern läßt, können wir nicht beurteilen; es erscheint uns jedenfalls möglich.

Es entsteht nun die Frage, wie die vorbeugende Wirkung der Ascorbinsäure bei der Salvarsantherapie zu erklären ist. Mit der Ansicht DAINOWS, die Salvarsanunverträglichkeit sei der Ausdruck einer Hypovitaminose, haben wir uns oben schon auseinandergesetzt. Wir hatten festgestellt, daß Salvarsanunverträglichkeit von ihren leichtesten bis zu den schwersten Formen bei jedem beliebigen Versorgungszustand des Organismus, ganz unabhängig von einer Hypovitaminose, vorkommt. Die Schutzwirkung des Vitamins C bei der Mischinjektion ist ebenfalls nicht von dem Vorliegen einer Hypovitaminose abhängig, sondern ist bei einem mit Vitamin C ausreichend versorgten Organismus ebenso vorhanden (Fall 17).

Wenn die Hypovitaminose die Voraussetzung für das Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ist (DAINOW), so ist eine Wirkung der Mischinjektion in einem mit Ascorbinsäure gesättigten Organismus eigentlich ebenso wenig denkbar wie eine Salvarsanunverträglichkeit. Wir haben aber beides gefunden.

Auch im Tierversuch ist diese Schutzwirkung nachweisbar. Das hat außer VAUTHEY auch DUREL festgestellt. Er hat eine sicher tödliche Neosalvarsandosis bei Mäusen intravenös injiziert und dabei die Salvarsandosis in verschiedenen Versuchsserien mit immer steigenden Mengen Ascorbinsäure gemischt. Die Sterblichkeit der Mäuse nahm in dem Maß ab, wie der Ascorbinsäurezusatz stieg.

In einer zweiten Versuchsanordnung hat DUREL naganainfizierten Mäusen eine gut heilend wirkende Neosalvarsandosis injiziert. In weiteren Serien hat er die Salvarsandosis mit steigenden Mengen Ascorbinsäure gemischt verabfolgt. Je höher der Ascorbinsäurezusatz war, desto geringer war in den einzelnen Serien der Prozentsatz der geheilten Mäuse. Hier zeigt sich also eine deutliche Verminderung der Salvarsanwirkung durch den Ascorbinsäurezusatz, und auch hier findet sich ein paralleler Verlauf von Größe des Ascorbinsäurezusatzes und Minderung der Salvarsanwirkung. Mit DAINOWS Hypovitaminosetheorie kann man die entgiftende Wirkung der Ascorbinsäure im Mäuseversuch nicht erklären, denn bei Mäusen gibt es keine C-Hypovitaminose. Außerdem spricht der auffallende Parallelismus in der Beeinflussung der toxischen und der trypanoziden Salvarsanwirkung für eine direkte Wirkung der Ascorbinsäure auf das Neosalvarsan, nicht für eine indirekte Wirkung auf dem Weg über den Organismus. Die Ascorbinsäure ist ein außerordentlich wirksames Reduktionsmittel. Es liegt nahe, daß sie auch das empfindliche Salvarsanmolekül verändert. Die Wirkung des Neosalvarsans beruht auf seiner Oxydation, der Arsinoxidbildung. Weil diese verhindert wird, lehnt DUREL die Mischinjektion auch in dem von DAINOW gebrauchten Verhältnis 1:10 ab.

DAINOW hat als Beweis für den unverminderten klinischen Heilwert des Salvarsans in der Mischung mit Ascorbinsäure die Krankengeschichten von 6 Patienten veröffentlicht, bei denen die Abortivkur gelang. Bei Kontrolle nach $1\frac{1}{2}$ –2 Jahren war die WaR. im Blut noch negativ.

Wir haben die eingangs beschriebenen Versuche über das Verhalten des Salvarsans im Gemisch mit Ascorbinsäure wiederholt. Der Zusatz von 100 mg Cantan zu einer Lösung von 0,6 g Neosalvarsan in 10 ccm aq. dest. verzögert die sichtbare Zersetzung. Ebenso wie Neosalvarsan verhält sich auch das Solusalvarsan. Genau umgekehrt liegen die Dinge aber beim Natriumsalvarsan. Löst man 0,6 g davon in 6 ccm der handelsüblichen Ascorbinsäurelösungen, so entsteht während der Lösung eine starke grauweiße Trübung mit Ausfällung von feinen Flöckchen, die sogleich wieder in Lösung gehen. Die an dem Lösungsgefäß haften gebliebenen Flüssigkeitsreste überziehen schon nach einigen Minuten beim Eintrocknen die Glaswände mit einer dichten grauweißen Schicht. Beim Eintrocknen einer gewöhnlichen Lösung ist das nicht der Fall. Wir haben nun die Natriumsalvarsan-Cantangemische in der Spritze und im Reagensglas aufbewahrt. Sie haben sich sehr schnell in eine mißfarbene Lösung und einen dicken Bodensatz verwandelt.

Löst man das Natriumsalvarsan in 8 ccm aq. dest. mit 100 oder 50 mg Cantan, so bleibt die Flüssigkeit beim Lösen klar und gelbgrün. Die Veränderungen kommen aber hier genau so zum Vorschein wie beim Zusatz von 300 mg Cantan; nur vollzieht sich die Zersetzung etwas langsamer. Sie ist auch in diesem Fall in wenigen Stunden vollständig, zu einem Zeitpunkt, wo man an einer Vergleichslösung ohne Cantan noch keinerlei Veränderung bemerkt. Die Zersetzung des Natriumsalvarsans verläuft im Dunkeln unter Paraffinverschluß ebenso schnell wie beim Stehen im Reagensglas unter Zutritt von Luft und Licht. — Dann haben wir mit einer Neosalvarsanlösung den gleichen Versuch angestellt, und diese hat sich so verhalten wie Natriumsalvarsan. Nach 24 Stunden hat sich an der Oberfläche ein dicker schwärzlicher Ring an der Wand des Reagensglases gebildet, während die Vergleichslösung noch unverändert aussah.

Die Versuche mit abgestandenen Neosalvarsan-Ascorbinsäuregemischen an Mäusen sind zweifellos sehr interessant, aber sie führen uns eigentlich in eine falsche Richtung. Wir wollen ja keine abgestandenen Salvarsanlösungen injizieren, sondern frische. Es ist entscheidend, wie die Ascorbinsäure frische Salvarsanlösungen beeinflusst. DUREL hat die Ansicht vertreten, daß es unstatthaft sei, ein so starkes Reduktionsmittel wie die Ascorbinsäure mit dem empfindlichen Salvarsan zu vermischen. Wir hatten bereits die gleiche Überlegung angestellt und sahen in den Ergebnissen der Mäuseversuche von DUREL eine Bestätigung unserer Meinung. Die

Bereiche von DAINOW über seine 6 Heilerfolge bei frischer Lues halten wir nicht für einen schlüssigen Gegenbeweis, denn Primäraffekte heilen auch unter sicher unzulänglichen Salvarsandosin. Ein Urteil über die Dauerheilung kann man erst nach etwa 5 Jahren abgeben. Die Entgiftung des Neosalvarsans im Mäuseversuch ist keine ausreichende experimentelle Grundlage für die Anwendung von Mischinjektionen. Unsere Ergebnisse bei der Mischung verschiedener Salvarsanpräparate mit Cantan bestärken uns in unserer Haltung. Wer sich davon überzeugt hat, wie schnell und gründlich das Natriumsalvarsan durch die Ascorbinsäure zerstört wird, dem werden gleich uns erhebliche Zweifel entstehen, ob es gut ist, derartige Gemische in frischem Zustand als Heilmittel anzuwenden. Giftig scheinen sie übrigens nicht zu sein; wir haben Natriumsalvarsan mit 100 mg Cantan bei dem sehr schwierig zu behandelnden Patienten 6 ohne Schaden gegeben. Auch Patient 18 vertrug die Mischinjektionen gut. — Außerdem liegt gar kein zwingender Grund vor, die Ascorbinsäure als Mischinjektion zu verabfolgen. DAINOW hat berichtet, daß er bei gleichzeitiger oraler Gabe von Ascorbinsäure die gleichen Erfolge sah wie bei Mischinjektionen. Einstweilen ziehen wir es vor, auf Mischinjektionen so lange zu verzichten, bis ihre Brauchbarkeit in Tierversuchen einwandfrei erwiesen ist.

Zusammenfassung: 1. Die Ascorbinsäure erwies sich als gutes Hilfsmittel zur Durchführung der Kur bei Salvarsanunverträglichkeit. Sie ist aber den bisher gebräuchlichen Mitteln nicht überlegen.

2. Ihre Heilwirkung bei Salvarsandermatitis ist sehr gut, allen anderen Mitteln mindestens gleichwertig. Diese Wirkungen sind nicht aus einer Hypovitaminose zu erklären.

3. Die Salvarsandermatitis tritt in jeder Schwere unabhängig vom Ascorbinsäurebestand des Organismus auf.

4. Aus der jahreszeitlichen Verteilung der Erkrankungen kann man schließen, daß das Vitaminangebot doch einen gewissen Einfluß auf die Entstehung der Dermatitis hat.

5. Es besteht die Möglichkeit, daß die ausgesprochene Hypovitaminose das Entstehen einer Salvarsandermatitis fördert.

6. Manche Salvarsanpräparate werden durch Ascorbinsäure schnell zersetzt. Wir halten daher die Mischinjektion für bedenklich.

Literatur: E. BISE, Rev. méd. Suisse rom. 1938, 603. — C. W. CHAPMAN and C. A. MORRELL, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 813 (1935). — F. E. CORMIA, Canad. med. Assoc. J. 34, 272 (1936); 36, 392 (1937); 36, 970 (1937). — J. J. DAINOW, Presse méd. 1937, 1670 — Bull. Soc. franç. Dermat. 44, 1681 (1937) — Ann. de Dermat., 7. Sér. 6, 830 (1935) — Amer. J. Dermat. 6, 830 (1935). — P. DUREL, Bull. Soc. franç. Dermat. 44, 1077 (1937). — A. EPSTEIN, Schweiz. med. Wschr. 66, 1087 (1936). — P. FASAL, Dermat. Z. 68, 1 (1933). — E. FAYT, Le Scalpel (belg.) 1936, 466. Ref. HOFFMANN-LA ROCHE. — FISCHER, Dermat. Wschr. 106, 420 (1938). — A. HOCHWALD, Med. Klin. 31, 863 (1935). — A. JEZLER u. W. NIEDERBERGER, Klin. Wschr. 15, 710 (1936). — S. LANDFISCH, Ref. Zbl. Hautkrh. 58, 80 (1938). — R. L. MAYER u. M. B. SULZBERGER, Arch. Dermat. (D.) 163, 245 (1931). — A. MEYER, Klin. Wschr. 17, 1111 (1938). — M. PIESOCKI, Diss. Genf 1935. — S. SIGEMATU, Ref. Zbl. Hautkrh. 60, 119 (1938). — M. B. SULZBERGER u. B. L. OSER, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 716 (1935). — S. TAKAHASHI u. M. SUGAI, Jap. J. of Dermat. 42, 132 (1937). — F. TRIER, Klin. Wschr. 17, 976 (1938). — M. VAUTHEY, Ann. Mal. vénér. 32, 98 (1937) — Nutrition (Paris) 8, 107 (1938). — C. VOEGTLIN u. H. W. SMITH, J. of Pharmacol. (am.) 15, 475 (1920). — A. WELCKER u. H. FRIEDRICH, Klin. Wschr. 19, 565 (1940). — K. YOSIKAWA, Jap. J. of Dermat. 42, 132 (1937).

ÜBER DIE ERHÖHTE TOXIZITÄT DER MIT KONZENTRIERTEM NaOH BEHANDELTEN HYPOPHYSENHINTERLAPPENEXTRAKTE BEI VERSUCHSTIEREN.

Von

K. v. PALLOS und L. v. VÉGH.

Aus der II. Frauenklinik der kgl. ung. Peter Pázmány-Universität in Budapest
(Direktor: Prof. Dr. KARL BURGER).

In einer vorausgehenden Mitteilung haben wir jene Gewebsveränderungen beschrieben, die wir in der Leber und in