

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses in Wiesbaden.

Ueber den Einfluß des Ehrlich-Hataschen Mittels auf die Spirochäten bei kongenitaler Syphilis.

Von Prof. Dr. G. Herxheimer und Prof. Dr. F. Reinke.

Einen Merkstein in der Geschichte der Bekämpfung der Syphilis bildet, wie aus allen klinischen Berichten hervorgeht, das neue Ehrlich-Hatasche Mittel, das Dichlorhydratdioxydiamidoarsenobenzol. Aber mehr als dies. Das Ziel wissenschaftlicher Therapie, die Spirillen als Erreger spezifischer Krankheiten zu vernichten, ohne den Wirt in nennenswerter Weise zu schädigen, scheint hier in weitgehender Weise erreicht. Ist dies der Fall, so muß sich auch die direkte Einwirkung auf die Syphilisspirochäten nachweisen lassen, und zwar, da dies mangels von Reinkulturen nicht *in vitro* geht, *in vivo*, d. h. im Tier- und menschlichen Körper. Im Tierkörper ist es nun in der Tat Ehrlich in seinen grundlegenden Experimenten gelungen, die Bahn zu verfolgen, welche die Spirochäten ihrer Vernichtung entgegenführt. Waren diese Beobachtungen doch gerade der wissenschaftliche Untergrund für die spezifische Wirkung des Ehrlich-Hataschen Mittels. Daß nun auch im menschlichen Körper die Syphilisspirochäten nach Anwendung des Arsenobenzols zugrunde gehen, geht aber auch schon aus zahlreichen Beobachtungen hervor.

Neisser und Kuznitzky¹⁾ bestätigen auch für den Menschen die Angaben Ehrlichs, daß das Mittel einerseits auf die Spirochäten „abtötend, andererseits die Vermehrung hindernd“ wirkt. Sie sprechen auch von einer „Beeinflussung der Spirochäten durch das Mittel hinsicht-

lich ihrer Form und ihrer Beweglichkeit“. Junkermann²⁾, Isaak³⁾, Neisser³⁾ betonen das Verschwinden der Spirochäten, letzterer in der Regel nach 24 bis 48 Stunden aus Primäraffekten und Kondylomen. K. Herxheimer⁴⁾ fand in sämtlichen Fällen die Spirochäten mindestens nach 48 Stunden aus dem Reizserum verschwunden. Siesskind⁵⁾ untersuchte das Sekret von Papeln und Sklerosen. Die Spirochäten waren zumeist nach drei Tagen etwa, stets aber nach sechs bis sieben Tagen vernichtet. Er konnte auch die Einwirkung auf die Spirochäten, solange sie noch lebten, etwas genauer verfolgen und fand sie zumeist schon am zweiten Tage in ihrer Beweglichkeit verringert bzw. derselben beraubt und in ihrer Form verändert.

Alle diese Einwirkungen des Ehrlichschen Mittels auf die Spirochäten konnten aber nur im Reizserum oder dergleichen bzw. im Blut (bei Rekurrensspirillen von Iverson verfolgt) festgestellt, Einzelheiten daher nicht genauer verfolgt werden. Histologische Untersuchungen von menschlichem Gewebe fehlen noch vollständig. Allerdings hat Hoffmann⁶⁾ mitgeteilt, daß er Primäraffekte, in denen vor Anwendung des Mittels Spirochäten nachgewiesen waren, einige Tage nach der Injektion exzidiert habe; die Untersuchungsergebnisse sind aber noch nicht mitgeteilt.

Von besonderem Interesse erscheinen nun derartige histologische Untersuchungen bei kongenital-syphilitischen Kindern. Bei der ungeheuren Menge, in der Spirochäten hier in allen möglichen Organen vorhanden zu sein pflegen — K. Herxheimer sieht aus diesen Gründen vorläufig noch in der kongenitalen Syphilis eine Kontraindikation gegen das Ehrlich-Hatasche Mittel und Wechselmann⁷⁾, welcher allerdings auch hier schon über Erfolge berichtet, weist auch auf die Gefahr der bei der Zerstörung der kolossalen Spirochätenmassen freiwerdenden Endotoxine, denen die Kinder erliegen könnten, hin — ist die Einwirkung des Diamidodioxarsenobenzols auf die Spirochäten gerade bei der kongenitalen Syphilis der höchste Maßstab, den man überhaupt an ein für Syphilisspirochäten „parasitotropes“ Mittel anlegen kann, und zugleich besteht hier Hoffnung, die einzelnen Phasen der Vernichtung der Spirochäten genauer verfolgen zu können.

Wir hatten nun Gelegenheit, zwei nach Ehrlich-Hata behandelte Fälle hochgradiger kongenitaler Syphilis, welche zur Sektion kamen (zu retten waren diese Fälle wohl nicht mehr), histologisch zu untersuchen, und konnten in der Tat auch hier die eminente Wirkung des Mittels auf die Spirochäten feststellen. Wir teilen die beiden Fälle daher hier kurz mit:

Fall 1.⁸⁾ W. G., 2 Monate alt. Ein Auszug aus der Krankengeschichte lautet: Zartes Kind, normale Geburt, Mutter hat Syphilis. Brusternährung täglich fünfmal; seit 14 Tagen Ausschlag, mit Sublimatbädern behandelt; Temperatur 38,5. Befund bei der Aufnahme am 7. Juni 1910: Kleines, blasses Kind, in mäßigem Ernährungszustand, von wachsgelber Farbe; Schnaufen hörbar, Mund wird offen gehalten, borkiges Sekret der Nase. An der Stirn, auf der behaarten Kopfhaut, an den Wangen, an den Armen und Beinen, sowie am oberen Teil des Rückens und der Brust und besonders an den Extremitäten dichtstehendes, blaßrotes, makulöses Exanthem, das an einzelnen Stellen papulösen Charakter trägt. Am Munde eine typische Rhagade. Leber überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger; die Milz ist zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel; in der Inguinalgegend eine erbsengroße Drüse fühlbar, desgleichen am Halse. Ueber den Lungen ganz vereinzelt Rhonchi. Herz ohne Besonderheiten.

Klinische Diagnose: Lues hereditaria. Bronchopneumonie.

Am 9. Juni erhält das Kind 0,04 g des Präparates 606 intramuskulär injiziert. Am 10. Juni wird die von Pirquetsche Reaktion ausgeführt: negativ. Am 11. Juni wird die Wassermannsche Reaktion vorgenommen: positiv. Am 13. Juni stirbt das Kind, also vier Tage nach Anwendung des Ehrlichschen Mittels.

Sektion am 13. Juni. Anatomische Diagnose: Injektionsstelle an den rechten Nates mit Nekrose im M. glutacus maximus. Weiße Pneumonie. Eitrige fibrinöse Pleuritis links. Akute Dilatation des linken Ventrikels. Milztumor: 8½ cm, 5½ cm, 2½ cm. Große Leber mit vermehrtem Bindegewebe (Zirrhose). Kongenitale Syphilis.

¹⁾ Medizinische Klinik 1910, S. 1368. — ²⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1910, S. 1528. — ³⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, S. 1212. — ⁴⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, S. 1517. — ⁵⁾ Dermatologische Zeitschrift 1910, S. 463. — ⁶⁾ Medizinische Klinik 1910, S. 1291. — ⁷⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1910, S. 1261. — ⁸⁾ Bereits von einem von uns im „Verein der Aerzte Wiesbadens“ demonstriert. — Für die Krankengeschichte sind wir Herrn Prof. Weintraud bzw. Herrn Dr. Cobliner zu Dank verpflichtet.

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1910, S. 1485.

Mikroskopisch zeigt die Lunge das typische Bild der weißen Pneumonie, die Leber weist Zirrhose auf sowie zentrale Verfettung; der Herzmuskel fleckweise Verfettung. In der Umgebung des Stichkanals finden sich Nekrose und Ansammlung polynukleärer Leukozyten. Bakterien sind hier nicht nachweisbar. Schnitte, nach Levaditi gefärbt, weisen in der Milz, der Leber, den Nieren, den Nebennieren, der Thymus keinerlei Spirochäten auf. An dem tagelangen Suchen nach Spirochäten beteiligten sich in dankenswerter Weise auch die Herren Medizinalpraktikanten Heilhecker und Jaenisch. Von besonderem Interesse sind die nach dieser Methode gefärbten Lungenschnitte. Auch hier finden sich gewöhnliche Spirochäten in größeren Massen, wie man sie bei kongenitaler Syphilis zu sehen gewohnt ist, keineswegs. Nur ganz vereinzelt sieht man, besonders unter den gleich zu beschreibenden Gebilden, gewundene, schwarz dargestellte Körper, welche den gewöhnlichen Spirochäten der Syphilis ziemlich entsprechen. Sie erscheinen zwar auch in Windungen, diese sind aber nicht so zahlreich und weit weniger korkzieherartig gewunden. Ganz außerordentlich überwiegen hier aber andere Bildungen. Es fallen nämlich schon bei schwacher Vergrößerung, und zwar in manchen Gegenden der Schnitte in größerer Zahl, schwarzgefärbte, feinfädige Klumpen auf. Diese zeigen oft eine Art radiärer Strahlung, bei ganz schwacher Vergrößerung dem Aktinomycespilz vergleichbar, von einem Mittelpunkt aus. Gernicht selten sieht man derartige Haufen, oft mehrere benachbart, in Blutgefäßen, auch größeren, liegen. Bei Oelimmersion sieht man, daß es sich hier um Haufen kleiner, verklumpter, schwarzgefärbter Gebilde handelt. Diese zeigen zwar morphologisch einige Ähnlichkeit mit Spirochäten, unterscheiden sich aber sehr lebhaft von diesen. Ein Teil der Gebilde zeigt noch Windungen, aber weit weniger als die gewöhnlichen Syphilisspirochäten; ein anderer Teil der Gebilde aber erscheint fast völlig gestreckt, fadenförmig, höchstens nur noch mit leichter Andeutung der Windungen; oft auch bilden diese Fäden die Gestalt eines Halbmondes, sind also gerollt oder sind noch weiter eingerollt, sodaß sie eine Art Schleifenform zeigen. In ihren Breiten- und Längsverhältnissen wechseln diese Gebilde außerordentlich, viel mehr als gewöhnliche Spirochäten. Zum Teil dünner, erscheinen sie noch öfters gequollen, breiter, sind aber auch oft kleiner und kürzer, und vor allem sind ihre Konturen nicht so scharf markiert und auch die Darstellung derselben ist oft nicht so intensiv schwarz wie bei den gewöhnlichen Spirochäten. Sie erscheinen oft wie von den Seiten angenagt. Gleichen alle diese Gebilde den Syphilisspirochäten aber doch noch bis zu einem gewissen Grade, so ist dies bei den nun zu beschreibenden Formen, welche auch schwarz dargestellt zu jenen Haufen gehören, noch weniger der Fall. Einmal sieht man nämlich kleine Schräubchen, welche bei schwacher Vergrößerung zwar infolge von Windungen noch an die Form von Spirochäten erinnern, aber auch schon durch merkwürdige Verschwommenheit ihrer Kontur auffallen, sich bei starker Vergrößerung aber garnicht als zusammenhängende Gebilde, sondern als eine Kette von aneinandergereihten, voneinander getrennten, wenn auch dichtstehenden, schwarzen Pünktchen erweisen. Sodann sieht man ganze Haufen kleiner, zum Teil an ihren Enden dünner erscheinender Stäbchen, welche auch schwarz gefärbt sind und hie und da auch einmal leichte Windungen aufweisen, im übrigen aber eher spießförmigen Kristallen gleichen. Alle diese Formen liegen zusammen, aber in den einzelnen Haufen überwiegen bald mehr die einen, bald mehr die anderen. Auch sieht man kleine Massen von Körnern, welche ebenfalls schwarz gefärbt sind und sich von anderen Körnermassen oder Niederschlägen durch ihre tiefer schwarze Farbe unterscheiden; es scheint sich, da die einzelnen Körnchen zum Teil noch in einer Reihe stehen, den oben beschriebenen entsprechend, hier um den letzten Endpunkt des beschriebenen körnigen Zerfalles zu handeln.

Es ist nun fast unzweifelhaft, daß es sich in den oben beschriebenen Gebilden um degenerierte Spirochäten handelt. Daß allerlei Zwischenstufen von den noch ziemlich intakten Spirochäten bis zu den kaum mehr als solche erkennbaren hinführen, wenn auch die schon so hochgradig veränderten Gebilde dieses oder jenes Characteristicum der Spirochäten noch aufweisen, daß selbst die Körnchenmassen oft noch die korkzieherartig gewundene Form haben, alles dies scheint uns abgesehen von anderen Punkten beweisend. Wir haben hier also Syphilisspirochäten vor uns, welche einmal allgemeine Zeichen einer Agglutination oder wenigstens Agglomeration und sodann als Einzelindividuen Streckung, granulären Zerfall und überhaupt eine Art Auflösung als Zeichen ihres Unterganges darbieten.

Fall 2. M. B., zwei Monate alt. Auszug aus der Krankengeschichte: Zweites Kind, normale Geburt. Von Syphilis der Eltern ist nichts bekannt. Dreistündliche Brusternährung. Seit vier Wochen Ausschlag, der an den Fersen begann, sich dann auf die ganzen Beine zog, sodann auch die Arme ergriff, seit 14 Tagen auch das Gesicht in seinen Bereich zog und seit acht Tagen merklich verschlimmert ist. Temperatur 37,6.

Klinische Diagnose: Lues hereditaria. Papulös-ulzeröses Syphilid.

Am 16. Juli wird die Wassermannsche Reaktion mit der Lumbarflüssigkeit vorgenommen: negativ. Dann Reaktion mit dem Blut

der Mutter ausgeführt: positiv. Am 19. Juli wird die v. Pirquetsche Reaktion vorgenommen: negativ. Am 20. Juli erhält das Kind 0,025 g des Präparates 606 intramuskulär injiziert. Am 22. Juli stirbt das Kind, also zwei Tage nach Anwendung des Ehrlichschen Mittels.

Sektion am 22. Juli 1910. Anatomische Diagnose: Nekrose der Glutäen in der Gegend der Injektionsstelle; strahlige Narben am Mundwinkel; Syphilid, besonders über das ganze Gesicht; große Leber, große Milz; Osteochondritis syphilitica des Femur.

Mikroskopisch liegt geringe Zirrhose der Leber mit ziemlich hochgradiger Verfettung derselben vor. Das Herz weist ziemlich viel, die Tubuli contorti der Nieren geringe Massen von Fett auf. Typische Osteochondritis syphilitica. Die Umgebung des Stichkanals zeigt Nekrose und Anhäufung von polynukleären Leukozyten und Rundzellen. Schnitte, nach Levaditi gefärbt, zeigen in den verschiedensten Organen keinerlei Spirochäten, nur die so behandelten Lungenschnitte weisen wiederum Besonderheiten auf. Auch hier finden sich zwar keinerlei völlig typische Spirochäten, dagegen fallen hier ganz die gleichen Massen wie im vorhergehenden Falle beschrieben auf. Auch hier zusammengeballte Haufen schwarzer Gebilde, aber in weit spärlicherer Zahl als im letzten Fall und in Gestalt weit kleinerer Haufen. Diese Massen zeigen wiederum verklumpte, schwarze Gebilde, welche zwar noch in ihrer Form, besonders in ihrer Windungsart an Spirochäten erinnern, aber weit weniger scharf konturiert, meist viel gestreckter, zum Teil, gequollen erscheinen und ganz besonders oft in Körnchen zerfallen sind. Uebergänge zu typischen Spirochäten sind hier zwar kaum vorhanden, Vergleiche mit noch solchen relativ am ähnlichsten Gebilden und besonders mit den Befunden des Falles 1 zeigen aber, daß es sich auch hier unzweifelhaft um dieselben Gebilde wie dort handelt, d. h. um Degenerations- und Auflösungsformen von Spirochäten.

Fassen wir die beiden Fälle kurz zusammen, so konnten wir in beiden ganz die gleichen, nur quantitativ verschiedenen Befunde feststellen. Es sind zweimonatige Kinder, welche, an klinisch unzweifelhafter kongenitaler Syphilis leidend, zwei bzw. vier Tage nach Anwendung des Ehrlichschen Mittels starben. Zu retten waren die Kinder wohl nicht mehr, doch soll hier auf die klinische Seite nicht eingegangen werden. Die Sektionen zeigten ebenfalls Zeichen hochgradiger kongenitaler Syphilis. Die Levaditi-Methode, an allen in Betracht kommenden Organen in zahllosen Schnitten ausgeführt, wies in beiden Fällen normale Spirochäten nicht auf. Erinnert man sich der ganz enormen Massen jener Schräubchen, welche man sonst zu finden gewohnt ist, so ist dies schon ein durchaus auffälliger Befund. Statt dessen finden sich, aber nur in den Lungen, Spirochäten — denn wie oben auseinandergesetzt, handelt es sich um solche — welche zunächst in auffälliger Weise das Phänomen der Agglutination darbieten, des weiteren aber fast insgesamt Zeichen stärkster Involution oder hochgradigen Zerfalls bis zur vollständigen Auflösung aufweisen.

Zwei Punkte erscheinen hier noch bemerkenswert. Einmal könnte es auffallen, daß in dem zweiten Fall, in dem eine kleinere Dosis des Mittels verabreicht wurde und in dem der Tod kürzere Zeit nachher eintrat, doch noch weniger und noch hochgradiger angegriffene Spirochäten gefunden wurden als im ersten Fall. Wir müssen aber bedenken, daß nach allen klinischen Angaben das Mittel nicht in allen Fällen gleich schnell einwirkt, daß ferner der Grad der Erkrankung und insbesondere die Menge der vorhandenen Spirochäten in beiden Fällen ganz verschieden gewesen sein können, daß endlich der erste Fall gerade durch die hochgradige Veränderung der Lungen — in denen ja die letzten Reste der Spirochäten gefunden wurden — charakterisiert war. Man könnte sich denken, daß hier bei der weißen Pneumonie die Einwirkung auf die Spirochäten der Lunge auch mechanisch schon erschwert war, oder daß hier Spirochäten in ganz besonders großen Massen vorhanden gewesen sein werden.

Vor allem aber erscheint es auffallend, daß in beiden Fällen, während in allen Organen sonst die Spirochäten spurlos verschwunden waren, solche, wenn auch der Vernichtung nahe, sich einzig noch in den Lungen fanden. Mit Sicherheit können wir dies nicht erklären. Es bleibt abzuwarten, ob sich in anderen Fällen dieser Befund als Gesetz oder Regel erweist, immerhin scheint es naheliegend, daran zu denken, daß sich die Spirochäten vielleicht gerade in den Lungen wegen ihres Sauerstoffgehaltes am relativ längsten halten. (Auch das Vorhandensein im Blute könnte hierauf hinweisen.) Es ist dies zunächst nur eine Möglichkeit der Erklärung.

Daß die oben beschriebenen Gebilde nun in der Tat Syphilis-spirochäten in hochgradigsten Involutionsformen darstellen, dafür kann man auch aus der Literatur einige Beläge anführen. So berichten z. B. Wright und Richardson¹⁾ neuerdings, daß sie in syphilitischen Organen neben zahlreichen typischen Spirochäten auch atypische gefunden haben, und beschreiben hier auch deren granulären Zerfall. Die Uebergangsstufen zu den typischen Spirochäten waren auch hier deutlich und beweisend. Ferner sind hier die von Levaditi²⁾ beim Zugrundegehen der Spirillen der Hühnerembryonenspirillose — die er selbst zum Vergleich mit der kongenitalen Syphilis heranzieht — gesehenen Formen erwähnenswert. Er beschreibt hier ebenfalls als Zeichen der Degeneration der Spirillen besonders ihren Zerfall in mit Silber schwarz imprägnierbare Körnchen; andere Spirillen rollen sich unter Verlust ihrer Windungen zu unregelmäßigen Ringen zusammen. Auch fand Levaditi hier als frühes Zeichen des Unterganges der Spirillen ihre Immobilisation; sie agglutinieren dann zu Haufen. In den Abbildungen Levaditis finden wir manche der von uns beobachteten Bilder wieder. Auch unter dem Einfluß des Ehrlich-Hataschen Mittels sind ähnliche Bilder an Ausstrichpräparaten von Papeln und Sklerosen, wie oben erwähnt, von Siesskind beobachtet. Auch hier erscheinen die Spirochäten gequollen und plump, ihrer Beweglichkeit beraubt. Ganz besonders sind hier noch die von Ehrlich-Hata am Tiermaterial festgestellten Tatsachen heranzuziehen.

Alle diese Beobachtungen geben unserer obigen Darstellung, wonach die geschilderten Gebilde Spirochäten im höchsten Grade der Degeneration darstellen, noch mehr Beweiskraft. So ist es interessant, die Spirochäten morphologisch auf ihrem Wege zur völligen Auflösung, bewirkt durch das Ehrlich-Hatasche Mittel, zu verfolgen, wie uns dies in den beiden Fällen kongenitaler Syphilis gelungen ist.

Ob die Ehrlichsche Behandlung bei der kongenitalen Syphilis indiziert ist oder nicht, ob etwa die bei der Auflösung so enormer Spirochätenmassen eventuell freiwerdenden Endotoxine das Leben des Kindes gefährden, das bleibe klinischen Beobachtungen und der Zukunft vorbehalten, ebenso in welchem Prozentsatz der Fälle das Mittel alle Spirochäten sofort tötet und somit Rezidive ausschließend seine volle Wirksamkeit verbürgt. Auf jeden Fall ist die Tatsache, daß die ungeheuren Massen von Spirochäten gerade der kongenitalen Syphilis auf eine einzige Injektion des Diamidodioxyarsenobenzols in wenigen Tagen fast vollständig verschwanden, die wenigen noch vorhandenen Exemplare aber der völligen Auflösung nahe und auf jeden Fall nicht mehr fortpflanzungsfähig gefunden wurden, ein glänzender Beweis und der höchst anlegbare Maßstab für die ungeheure parasitotrope Wirkung des neuen Mittels.

Zusammenfassung. In zwei Fällen kongenitaler Syphilis wurden zwei bzw. vier Tage nach Anwendung des Ehrlich-Hataschen Mittels in allen Organen, außer in den Lungen, keinerlei Syphilisspirochäten, in den Lungen aber nur solche im Zustande der Agglutination und höchstgradiger Degeneration bis zum völligen Zerfall gefunden. Da gerade bei der kongenitalen Syphilis Spirochäten in ungeheuren Massen vorhanden zu sein pflegen, ist die enorme Syphilis-spirochäten vernichtende Wirkung des neuen Mittels hier besonders einleuchtend.

¹⁾ Public. of the Massachusetts gener. hosp. Boston 1909, Vol. II, No. 2, p. 395. — ²⁾ Annal. de l'Institut. Pasteur 1906, T. 20, p. 924.