Zum Silbersalvarsan und zur Biologie der Menschen- und Kaninchensyphilis.¹⁾

Von Dr. Ernst Delbanco in Hamburg.

60 Fälle²⁾, geradeso, wie sie die ambulante Praxis in der Sprechstunde bietet, 24 Fälle der Primärperiode, 36 Fälle der späteren Perioden wurden mit dem Silbersalvarsan behandelt. Die Fälle habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. Antoni aus Heidelberg, zurzeit in Hamburg tätig, beobachtet. Mit Ausnahme ganz weniger Fälle, die in die Klinik verlegt wurden, wurden die Einspritzungen in der Sprechstunde gemacht. Die Kontraindikationen gegen eine Salvarsanbehandlung — ganz generell — wurden, soweit die Untersuchung in einer Sprechstunde es möglich machte, in jedem einzelnen Falle als nicht vorliegend festgestellt; kein Albumengehalt des Urins, keine schwere Veränderungen des Herzens und der Kranzgefäße. (Die Fälle von Herz- und Aortenlues, welche mir zum Zweck der Salvarsanbehandlung von den Klinikern überwiesen wurden, habe ich noch nicht mit dem Silbersalvarsan behandelt.) Gerade in der ambulanten Art meines Materials mag der Wert meiner kleinen Mitteilung liegen. In keinem einzigen Falle habe ich eine ernstere Störung erlebt, in fünf Fällen eine Kongestion zum Kopfe unmittelbar nach der Injektion, die aber sofort wieder schwand, sodaß die Patienten nach kurzer Ruhe bei offenem Fenster sich allein nach Hause begeben konnten. Zu den Störungen zähle ich nicht oder nur bedingt das Fieber, welches in der Nacht nach der Injektion vornehmlich bei den Primärfällen einsetzte und welches ich angesichts der Totalbeobachtung der Fälle ohne weiteres als Spirochätenfieber

¹⁾ Erweiterte Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von Kolle, Experimentelle Studien zu Ehrlichs Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate am 28. IX. 1918 in Frankfurt a. M. (Diese Wschr. 1918 Nr. 43 u. 44.) — ²⁾ Inzwischen sind es über 120 Fälle geworden, etwa in dem gleichen Verhältnis. Insgesamt mit über 550 Einspritzungen. Nicht alle Fälle wurden ausschließlich mit Silbersalvarsan behandelt, da sie schon von anderer Seite oder von uns mit Neosalvarsan vor- bzw. anbehandelt waren.

anspreche. Es gibt uns einen guten Führer für die Wirksamkeit des Präparates.

Die Spirochätenkontrolle, von Herrn Antoni meistens ausgeführt, ergab uns als spirochätentötende Dosis 0,2, nach deren einmaliger Gabe die Spirochäten aus dem Primäraffekt im Dunkelfeld verschwunden waren. Nach 0,1 fanden wir sie am anderen Tage noch wieder. Es war ein glücklicher Zufall, daß uns unter den Sendungen eine Nummer von Herrn Geh.-Rat Kolle noch gerade rechtzeitig als toxisch avisiert war, bevor wir sie in Angriff genommen hatten. So sind, wie gesagt, meine Beobachtungsreihen mit dem Silbersalvarsan ohne irgendwelche ernsteren Störungen verlaufen. Die frischen Fälle, welche vor der Behandlung seronegativ waren (und nach dem von Fritz Lesser aufgestellten Schema in der ersten Woche mit drei Einspritzungen von 0,2 Neosalvarsan behandelt, im Falle des Negativbleibens als geheilt zu betrachten sind), wurden ohne Quecksilber behandelt (vor allem stehen mir zwei extragenitale Primäraffekte vor Augen). Die Fälle sind bislang negativ geblieben. Allerdings sind sie, da ich mich bei dem genannten Schema — in der ersten Woche dreimal 0,2 Silbersalvarsan — nicht beruhige, mit Silbersalvarsan weiterbehandelt worden. Es mag an meiner ganzen Stellung zur Wa.R. liegen, daß ich — diese in ihrem Wesen noch ungeklärte Reaktion nicht anerkennend als Alpha und Omega der Bewertung unserer Syphilistherapie — zumal bei der noch immer kurzen Beobachtungsdauer der Fälle auf die Beeinflussung der Wa.R., deren Negativwerden wir bei den intensiv behandelten Fällen der Sekundärperiode auch melden können, keinen ausschlaggebenden Wert lege. Die prompte Beseitigung der floriden Symptome der Primär- und Sekundärperiode bei der Silbersalvarsantherapie, allerdings in der Mehrzahl der Fälle kombiniert mit dem Hg, sei sehr betont. Für die einzelne Kur genügen 1—1,4 g Silbersalvarsan.

Ein Passus in dem Kollischen Vortrag gibt noch quoad Kombinationstherapie zu einer besonderen Betrachtung Anlaß. Herr Geh.-Rat Kolle möchte die spezifische Wirkung des Quecksilbers darin erblicken, daß das Quecksilber als starkes Protoplasmagift wirkt und daß die Spirochäten ihre Haftbarkeit an dem stark geschädigten Protoplasma verlieren. Den Spirochäten wird quasi ihr Nährboden verschlechtert. Wenn diese Auffassung zu Recht besteht, dann müssen die Stimmen — ich denke in erster Linie an Wechselmann — laut und vernehmlich in den Vordergrund geschoben werden, welche von vornherein mit allem Nachdruck gegen eine Kombinationstherapie sich einsetzen. Auf das durch Quecksilber geschädigte Nierenprotoplasma — unsere groben Eiweißmethoden für die Untersuchung des Urins sind kein genügender Beweis für die Intaktheit des Nierengewebes — gehört von Rechts wegen kein Salvarsan. Die funktionelle Nierendiagnostik hätte ihre Domäne bei den Syphilitikern, welche sich unserer Behandlung anvertrauen. Eine ungenügende klinische Prüfung der Nieren und die Salvarsanschädigungen sind ein zusammengehörendes Kapitel. Da bei der täglich wachsenden Flut der Syphiliskranken die Mehrheit dieser ambulant behandelt werden muß, ist es geradezu ärztliche Pflicht, die Kombinationstherapie nach Kräften auszuschalten; um so freudiger begrüßen wir in gleichem Atemzuge jede Bereicherung der Salvarsantherapie mit immer neuen und immer unschädlicheren Präparaten. Ich für meine Person kann mich dem Eindruck nicht entziehen, daß wir in dem Silbersalvarsan nach dieser Richtung hin einen neuen und geradezu kostbaren Zuwachs bekommen haben. Von großer Bedeutung erscheint mir in diesem Zusammenhange der weitere Kollische Befund, daß das Silber in Form des kolloidalen Silbers allein eine ausgesprochene Wirkung auf die Kaninchensyphilis ausübt. Kolle scheint der Auffassung zuzuneigen, daß diese Wirkung des kolloidalen Silbers ein Analogon der Hg-Wirkung in seinem Sinne ist. Damit ist für die klinische Behandlung die Forderung gegeben, nach dem Vorbilde von Wechselmann eine reine Silbersalvarsantherapie zu betreiben. Um so eindrucksvoller die Tatsache, falls die Kollische Annahme zu Recht besteht, daß eine ernstere Schädigung in meinen kombinierten behandelten Fällen bislang nicht beobachtet worden ist.

In den Gewebsschnitten stellen wir die Spirochaete pallida durch Versilberung dar. Ist es ganz unberechtigt, in dieser Tatsache eine Affinität des Silbers zur Spirochaete pallida zu erblicken?

Eine kleine Bemerkung zur Technik der Behandlung mit Silbersalvarsan. Es ist ratsam, in jedem einzelnen Falle die Kanüle getrennt von der Spritze in die Vene einzuführen. Das einschießende Blut hebt sich nicht genügend ab von der dunklen Lösung des Silbersalvarsans. Dem Kollischen Vortrag entnehmen wir die Mahnung, die völlige Lösung des Präparats in nicht zu wenig Wasser abzuwarten. Unerklärlich bleibt mir, daß trotz des kolloidalen Charakters der Lösung die Glasspritzen zu leiden scheinen.

Die experimentelle Kaninchensyphilis als solche hat, weil sie Testobjekt für die Untersuchungen im Georg-Speyer-Haus geworden ist, daselbst einen mächtigen Ausbau erfahren. Die in der Literatur vorliegenden Arbeiten haben eine wertvolle Ergänzung gefunden. Ein Abschluß ist direkt erzielt worden durch

den beobachteten spontanen Kointusschanker des Kaninchenbocks. Wieviel Versuche von Uhlenhuth und Mulzer sind nach dieser Richtung ergebnislos verlaufen, sei es, daß infizierte Böcke zu weiblichen Tieren gebracht wurden, oder umgekehrt gesunde Böcke zu weiblichen Tieren, welche an der Vagina Papeln hatten. Als Histologen interessieren mich vor allem die Angaben des Vortragenden über das zum Aufbau des Primäraffekts der Kaninchenhoden gehörende Oedem. Ich habe an anderer Stelle hervorgehoben, daß ich mit Buschke glaube, daß die spezifische Härte des menschlichen Primäraffekts bislang nicht restlos durch die mikroskopischen Präparate erklärt war. In dem neueren Lehrbuch von Scholtz, in dem von Zwick übersetzten Lehrbuch von Darier, ergänzt durch Erläuterungen und Bemerkungen von Jadassohn, nur um einige neuere Zusammenstellungen zu erwähnen, wird eine positive Erklärung auch nicht abgegeben. Am ansprechendsten erscheinen noch immer Unnas Untersuchungen, welche die Härte abhängig machen von einem das Plasmom schnellstens begleitenden und ablösenden Fibrom. Die Kaninchenprimäraffekte zeigen klinisch die gleiche (klinisch beim Menschen kaum sonst sich findende) federnde Härte.

Bei dem Kaninchenprimäraffekt ist das beherrschende histologische Moment das sogenannte „myxoide“ Gewebe (Koch, Uhlenhuth und Mulzer), welches von Graetz und Delbanco nach dem Vorschlage von Eugen Fraenkel als ein „kompaktes“ Oedem angesprochen wird. Wo die Spirochäte, da dieses Oedem und umgekehrt. In diesem „kompakten Oedem“ die Spirochäte in ungeheuren Mengen. Graetz und ich haben von der lymphagogen Wirkung der Spirochäte gesprochen. Zellige Wucherungen werden dort vorgeschickt, wo es gilt, besondere Gewebswiderstände zu überwinden, zellige Wucherungen setzen dem Fortschreiten des Oedems eine Grenze. Zwanglos erklärt sich die federnde Härte des Primäraffekts durch dieses Oedem, dessen Ausbreitung gefördert wird durch die Obliteration und Sperrung der Venen und Arterien. Liegt es nicht nahe, auch bei dem menschlichen Primäraffekt mehr, als bislang geschehen, auf ein solches Oedem zu fahnden? An anderer Stelle habe ich mich darüber geäußert, daß dieses Oedem vielleicht nur verdeckt wird durch das Plasmom und Fibrom, welchen man histologisch den Druck nicht ansieht, unter welchem sie stehen, will man nicht die zwischen den fibrösen Bälkchen zu Zerrbildern zerquetschten Plasmazellen auf ihn zurückführen.

Wenn etwas, so spricht die Zusammengehörigkeit des kompakten Oedems mit den Milliarden von Spirochäten in den Kaninchenpräparaten dafür, daß die Lymphe der eigentliche Nährboden der Spirochaeta pallida ist. Das Blut ist ihr feindlich bei ihrem ersten Eintritt in das Gewebe. Wer teleologischen Gedankengängen nachhängt, mag in der frühzeitigen und starken histologischen Sperrung der Gefäße einen Ausdruck dieser Feindschaft finden. Weil die Syphilis so recht eigentlich eine Infektion der Lymphgefäße¹⁾ bedeutet, bleibt das Ideal einer Salvarsantherapie die Erzeugung von Depots, welches meines Wissens Ehrlich bis zuletzt vorgeschwebt hat und welchem auch Kollé anlässlich seiner Betrachtungen über die Dauerwirkung eines Präparats zuzuneigen scheint. In den histologischen Präparaten von dem Kaninchenprimäraffekt fällt auf, wie mit dem Erscheinen der Spirochaeta pallida die Bakterienflora der epithelentblößten Oberfläche haarscharf abscheidet. Die Spirochaeta pallida, ganz gleich, ob sie zu den Bakterien oder zu den Protozoen gehört, verträgt meines Erachtens keine Symbiose mit anderen Bakterien. Wer jemals eine Angina Plaut-Vincenti mikroskopisch diagnostiziert hat, muß sich wundern, daß in dem aus den zentralen Partien entnommenen Material außer den zu dieser Spirochäte gehörenden fusiformen Bazillen nur eine sehr spärliche Bakterienflora vorhanden ist. Dabei handelt es sich um zerfallenes Gewebe in der offenen Mundhöhle. Das Gleiche gilt für Schnitte durch die Nomapräparate, gilt mit einer gewissen Einschränkung auch für die Alveolarpyorrhoe. Auch bei dieser steht mikroskopisch die besondere fusospirilläre Symbiose nicht so unbedingt wie bei der Angina Plaut, aber doch ganz vorherrschend im Vordergrund.²⁾ Die Venerologen sollten sich eigentlich wundern, warum in dem Chancere mixte, der sich selbst überlassen bleibt, der Streptobazillus stets ins Hintertreffen gelangt gegenüber der Spirochaeta pallida. Auf diese klinische Frage machen die Lehrbücher so gut wie garnicht aufmerksam. Ein spontanes Schwinden der Streptobazillen unter der Ausbreitung der Spirochaeta pallida! Ein gewohntes Bild: Wir

haben den Chancere mixte noch von dem Aussehen des Ulcus molle vor uns. Es will sich ein zur Vereiterung neigender anatomischer Bubo entwickeln. Da setzt aber in dem Chancere mixte die syphilitische Verhärtung ein, und nur wenig später verzieht sich aus dem Bubo der Eiter, die akute Entzündung geht zurück, und ein indolenter Bubo tritt an seine Stelle. Nur selten, daß ich in solchen Fällen mich veranlaßt sah, den auf einen kleineren Bezirk zusammengedrückten, schon schleimig gewordenen Eiter durch Einstich zu entfernen. Die Spirochaeta pallida hat eben über den Streptobazillus gesiegt, die durch letzteren herbeigelockten Eiterzellen werden resorbiert, wenn ihre Menge keine zu große geworden, ein Nachschub von Eiterzellen ist gespart durch die einsetzenden syphilitischen Gefäßveränderungen. Die Auswechselung des weichen, entzündlichen Bubos gegen einen harten, indolenten Bubo war mir bei dem Chancere mixte immer ein äußerst interessantes biologisches Problem.

Die Kaninchensyphilis lehrt aber noch etwas anderes und ungemein Wichtiges. Schon Uhlenhuth und Mulzer haben darauf hingewiesen, daß das Blut von Syphilitikern der primären Periode mit und ohne Bubo und bei noch negativer Wa.R. in die Hoden von Kaninchen verimpft typische, spirochätenhaltige Hodensyphilome hervorrufen kann. Das Blut von Syphilitikern der primären Krankheitsperiode kann also infektiös sein selbst zu einer Zeit, wo noch keine deutliche lokale Lymphdrüenschwellung und keine positive Wa.R. vorhanden ist. Diese Befunde sind von anderen Autoren, deren Aufzählung mir hier erspart bleiben mag, bestätigt worden. Die Syphilis ist eben von vornherein eine klinische Septikämie, wenn ich mich des Ausdrucks von Mulzer und Uhlenhuth bediene.¹⁾ Und auf dem Boden dieser äußerst wichtigen Tatsache heißt es für uns Venerologen Stellung zu nehmen zu dem neuen Ikterus gravis, zu der neuen Sterilisatio magna, die uns von v. Wassermann und seinem Schüler Fritz Lesser gelehrt werden. Bei dem diagnostizierten Primäraffekt mit negativer Wa.R. soll eine Behandlung genügen, welche meines Erachtens die Patienten in große und unübersehbare Gefahren bringt. v. Wassermann macht den Eintritt der positiven Reaktion abhängig von dem Eindringen der Spirochäten aus der Blutbahn in die Gewebe. Die von der Spirochäte aufgenommenen Gewebsbeziehungen sind also das Entscheidende.

Bei den großen therapeutischen Konsequenzen, welche v. Wassermann zieht, je nachdem im Primärstadium die Reaktion positiv oder noch negativ ist, muß Folgendes bedacht werden: Der Ausfall der Wassermannprobe ist noch zu sehr in die Hand des einzelnen Beobachters gelegt, ist bei seinem Ausfall noch zu sehr abhängig von der Art der Untersuchungstechnik, von der Anwendung größerer Serumengen, Verwendung aktiver Serums, Reduktion des Komplements, Kältemethode, Säurezusatz usw. Die Uebergänge von negativ zu positiv sind noch zu sehr fließende, die Grenzen zwischen positiv und negativ sind keine haarscharfen. „Grenzfälle“ bleiben immer bestehen. Es braucht ja nur darauf verwiesen zu werden, daß die neue Sachs-Georgi-Probe aus dem Georg-Speyer-Hause in ihrer Empfindlichkeit nach der Seite der positiven Ausschläge die Wa.R. für das Primärstadium noch zu übertreffen scheint. Wie wenig Licht ist bislang in das Wesen der Wa.R. gedrungen! Die v. Wassermannsche Annahme, daß die Grenze von positiv und negativ im Primärstadium bei dem Zeitpunkte liegt, wo es zu einer reaktiven Tätigkeit der Körpergewebe auf die eingedrungenen Spirochäten kommt, nachdem diese auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn in die Gewebe verschleppt sind, ist doch auch nur eine Hypothese. Die Ausbildung des Primäraffekts und des anatomischen Bubos stellt diesen Gewebekampf schon in gewaltigen Formen dar, was um so mehr ins Gewicht fällt, da in dieser Periode das Blut auch beim negativen Wa.R. schon positive Impfresultate zeigt.²⁾ Die biologisch sicherlich sehr wichtige Grenze zwischen positiv und negativ im Primärstadium bleibt vor der Hand eine Tatsache rein praktischer Erfahrung. Wenn die Roseola in ihren schwächsten Anfängen auf der äußeren Haut sichtbar wird, wenn die nächtlichen Kopfschmerzen heraufziehen und, wie ich mich als Erster vor vielen Jahren ausdrückte, eine Roseola der Meningen anzeigen, so liegen heute genügend

¹⁾ Nach moderner klinischer Nomenklatur sprechen wir besser von einer Bakteriämie oder noch besser von einer Spirochätämie. Die Hauptsache bleibt die frühzeitige Generalisierung des Giftes, wie solches auch daraus hervorgeht, daß eine Organaufschwellung von Leber und Milz des Kaninchens bei eben sich bildendem Primäraffekt positive Impfresultate gibt (u. a. auch Graetz und Delbanco, Derm. Wschr. 58, Ergb.). Die ungemein schwierige und seltene Darstellung der Spirochäten pallida in Blutpräparaten während der Roseola und vieles Andere drängen die Frage auf, ob das Blut, wie bei einer Septikämie, ein Nährmedium der Spirochäten ist, oder ob es nur zur Passage dient, um die Spirochäten in die Organe zu schleudern.

²⁾ Die Wassermannsche Unterscheidung fällt prinzipiell mit den eigenen Worten des Autors: „In der Vor-Wassermann-Periode haben wir es mit Spirochäten zu tun, die nur in ganz beschränktem Maße in einem umschriebenen Gewebstück, dem Primäraffekt, sitzen, im übrigen sich aber hauptsächlich in den Blut- und Lymphkapillaren aufhalten.“

¹⁾ Vgl. die grundlegenden Arbeiten von Ehrmann - Wien.

²⁾ Es reizt mich, bei der Alveolarpyorrhoe, dieser in der Kriegszeit zu einer furchtbaren Crux der Zahnärzte gewordenen Affektion, das Silbersalvarsan zu versuchen. Bislang erst ein Fall mit sehr gutem Erfolg. Die Kollé'sche Empfehlung des Neosalvarsans kann ich unterstreichen. Nach meinen Erfahrungen scheint mir, als ob zum schnellen Verschwinden der fusospirillären Symbiose durch eine oder zwei Einspritzungen die Ausschaltung des traumatischen Momentes, eine sorgfältige Entfernung des Zahnsteines, beiträgt. In der Mehrzahl der Fälle waren mehr als zwei Einspritzungen nötig zur klinischen Heilung, die nicht immer Hand in Hand geht mit dem mikroskopisch völligen Verschwinden der Pyorrhoe-spirochäten. (Vgl. hierzu Kollé, Med. Kl. 1917 Nr. 3; K. C. Plaut, ebenda 1917 Nr. 12.)

anatomische Untersuchungen vor, um zu wissen, daß beide Symptome schon beträchtliche entzündliche Vorgänge an äußerer Haut und Meningen bedeuten,¹⁾ deren histologischer Beginn schon viel länger zurückliegen kann und, was wir garnicht wissen können, zurückzureichen vermag in die Zeit des negativen Ausfalls. Es sei auf die bekannte klinische Erscheinung hingewiesen, daß man oft im späten Primärstadium bei noch negativer Wa.R. und ohne daß ein Exanthem sichtbar ist, nach der ersten Hg- oder Salvarsaninjektion ein deutliches und oft sehr ausgedehntes makulöses Exanthem auftreten sieht, das als Provokation, als Herxheimersche Reaktion von schon ins Gewebe metastasierten Spirochätendepots aufzufassen ist. Ueber die meningitischen Vorgänge hat uns die Lumbalpunktion eine wertvolle Aufklärung gegeben. Solche therapeutischen Konsequenzen, wie v. Wassermann und Lesser sie ziehen, dürfen meines Erachtens nur aufgestellt werden, wenn gleichzeitig das Ergebnis der Lumbalpunktatprüfung vorliegt, und auch dann nur sehr bedingt. Aus genannten Gründen scheint mir, wenn man sich auf das v. Wassermannsche Schema unbedingt verlassen wollte, eine große Gefahr für unsere Syphilitiker bevorzustehen. Die Gefahren einer ungenügenden Salvarsanbehandlung nach der Seite eines Heraufbeschwörens von Monorezidiven, Neurorezidiven, Frühtertiarismus, einer Herz- und Aortenlues und der sogenannten metaluetischen Erkrankungen sind zu oft in diesem Kreise diskutiert worden, um nicht mit dieser Warnung meine Bemerkungen abschließen zu dürfen. Vergessen wir nicht, daß erst ein Menschenalter die Brauchbarkeit des Wassermannschen Schemas erweisen kann. Es bleibt darum eine Sache persönlichen Mutes, die Forderungen eines Biologen, so sehr wir ihn alle bewundern, auf unserem klinischen Gebiete in die Praxis umzusetzen.