Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME / LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 39

Freitag, den 29. September 1922

48. Jahrgang

Aus dem Georg Speyer-Haus in Frankfurt a. M.

Experimentelle Untersuchungen über die „Abortivheilung“ der Syphilis.

Von W. Kollé.

Paul Ehrlich erkannte schon bald nach der Entdeckung des Salvarsans die Bedeutung dieses spezifisch ätiotropen Medikaments für die Frühbehandlung der Syphilis. Auf Grund seiner chemotherapeutischen Erfahrungen ebenso wie aus scharfsinnigen Überlegungen betonte er auch später immer wieder, daß das Hauptanwendungsgebiet dieses mächtigsten Antisyphilitikums die Frühbehandlung der Syphilis sei. In Verfolgung dieses Gedankens habe ich durch das Tierexperiment die Frage zu entscheiden gesucht,

1. ob und in welchem Prozentsatz es gelingt, syphilitisch experimentell infizierte Kaninchen mit Hilfe des Salvarsans im biologischen Sinne zu heilen, d. h. zu sterilisieren, und

2. bis zu welchem Zeitpunkte nach der Infektion diese Sterilisierung möglich ist.

Durch ausgedehnte Versuche, die ich bereits seit einer längeren Reihe von Jahren an syphilitischen Kaninchen ausgeführt habe, wurde in Bestätigung von Finger, Landsteiner, Uhlenhuth u. a. festgestellt, daß sich Kaninchen, die einmal mit dem Truffischen Stamm des Speyer-Hauses infiziert sind und keiner antisyphilitischen Behandlung unterworfen wurden, während des ganzen Lebens nicht wieder mit Syphilis unter dem Bilde eines typischen Primäraffektes infizieren lassen, wenn die zweite Infektion nicht früher als 90 Tage nach der ersten geschieht. Ich habe bei den mehrere Hundert betragenden Reinfektionen syphilitischer Tiere nur in ganz wenigen Fällen Infiltrationen oder Ulzerationen mit Spirochätenbefund erzielt, wie sie Landsteiner, Uhlenhuth u. a. beobachteten, niemals aber typische Primäraffekte. In dem Zeitabschnitt, der bis zu 60 Tagen nach der ersten Infektion sich erstreckt, erzielt man bei Reinfektionen in 50 bis 60%, 60 bis 90 Tage gelegentlich, nach 90 Tagen in 0% typische Schanker.

Das syphilitisch infizierte Kaninchen verhält sich also ganz so wie ein Mensch, dessen Syphilis nicht geheilt ist, dessen Spirochäten nicht radikal ausgerottet sind. Während des ganzen Lebens zeigt er nicht wieder eine Reinfektion syphilitica mit typischem Primäraffekt. Man bezeichnet diesen Zustand bekanntlich als Infektionsimmunität. Der syphilitische Mensch ist, wie das syphilitische Kaninchen, gegen neue Infektionen deshalb geschützt, weil sie noch die Syphiliserreger in ihrem Körper beherbergen. Wird aber das Gleichgewicht der Immunität gestört, so können Syphilitiker trotzdem an ihren eigenen Spirochäten wieder erkranken; das beweisen ja die Spätaffektionen der Syphilitiker (Aortitis, Gummata, Paralyse usw.), die ohne neue Infektion zustandekommen.

Mit Recht hat eine neue syphilitische Infektion mit typischem Schanker als ein sicherer Beweis dafür gegolten und muß noch gelten, daß die erste Infektion biologisch vollkommen zur Ausheilung gelangt ist, d. h. daß der Syphilitiker von seinen Spirochäten der ersten Infektion radikal befreit, also sterilisiert war. Während früher, in der Zeit vor der Anwendung des Salvarsans, die Reinfektion von einmal syphilitisch infizierten Personen, auch wenn sie lange Zeit mit Quecksilber behandelt waren, zu den größten Seltenheiten gehörte, hat seit Einführung des Salvarsans die Zahl der syphilitischen Reinfektionen bei den in der Frühperiode mit Salvarsan behandelten Syphilitikern in erheblichem Maße zugenommen, soweit man dies aus der Literatur ersehen kann. Die Natur der Krankheit und die Lage der Dinge bringt es aber mit sich, daß nicht sehr häufig diese Reinfektionen so einwandfrei festgestellt oder in der Literatur veröffentlicht werden, daß sie wissenschaftlich-statistisch verwertet werden können.

Die Frage, in welchem Prozentsatz eine Sterilisatio syphilitisch infizierter Individuen sich mit Hilfe von Salvarsan erzielen läßt und bis zu welchem Zeitpunkte nach der Infektion sie sicher zu erreichen ist, läßt sich aber mit Hilfe des Tierversuches, wie ich zeigen werde, exakt entscheiden. Ich habe diese Frage, wie aus den folgenden Tabellen zu erkennen ist, experimentell beantworten können. Es wurde so vorgegangen, daß Kaninchen, die experimentell mit menschlicher Syphilis (*Spirochaeta pallida*, Stamm

Truffi-Speyer-Haus) infiziert waren, 3, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 Tage und später mit 3 großen Salvarsandosens behandelt und 110 bis 120 Tage nach der ersten Infektion mit *Spirochaeta pallida* reinfiziert wurden. Ich gebe hier zwei Protokolle über die Ausführung der Versuche als Beispiel wieder:

Tabelle I.
Abortivbehandlung nach 15 Tagen.

Kaninchen Nr.	infiziert am	behandelt am	Behandlungsmodus	reinfiziert am	Ergebnis der Reinfektion
1409	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	Sp. + g. bew. gute Schanker
1411	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	0 Erscheinung
1412	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	Sp. + w. g. bew. gute Schanker
1413	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	Sp. + + g. bew. gute Schanker
1414	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	Sp. + + g. bew. gute Schanker
1416	31. V. 1921	15. VI. 1921	0,11 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	21. IX. 1921	Sp. + g. bew. gute Schanker
		2. Injektion 25. VI. 1921	0,05 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg		
1438	10. VI. 1921	25. VI. 1921	0,11 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	Sp. + + g. bew. Schanker
1439	10. VI. 1921	25. VI. 1921	0,11 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	Sp. + + g. bew. gute Schanker
1440	10. VI. 1921	25. VI. 1921	0,11 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	Sp. + s. w. bew.
1441	10. VI. 1921	25. VI. 1921	0,11 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	Sp. + g. bew. gute Schanker
1442	10. VI. 1921	25. VI. 1921	0,11 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	Sp. + w. bew. gute Schanker
1443	10. VI. 1921	2. Injektion 5. VII. 1921	0,05 pr. kg Neosilbersalvarsan	30. IX. 1921	0 Erscheinung

Tabelle II.
Abortivbehandlung nach 60 Tagen.

Kaninchen Nr.	infiziert am	behandelt am	Behandlungsmodus	reinfiziert am	Ergebnis der Reinfektion
1571	13. IX. 1921	11. XI. 1921	0,09 Neosilbersalvarsan + 0,005 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1573	13. IX. 1921	25. XI. 1921	0,03 Neosilbersalvarsan pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1575	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,06 Neosilbersalvarsan + 0,004 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1576	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,06 Neosilbersalvarsan + 0,004 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1578	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,06 Neosilbersalvarsan + 0,004 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1579	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,06 Neosilbersalvarsan + 0,004 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	0 Erscheinung
1580	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,06 Neosilbersalvarsan + 0,004 Novasurol pr. kg	26. I. 1922	R fast glatt L erbsgroß Sp. + +
1581	13. IX. 1921	11. XI. 1921	0,1 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	0 Erscheinung
1582	13. IX. 1921	25. XI. 1921	0,09 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	0 Erscheinung
1583	13. IX. 1921	25. XI. 1921	0,09 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	0 Erscheinung
1585	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,09 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	0 Erscheinung
1588	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,09 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	0 Erscheinung
1590	13. IX. 1921	7. XII. 1921	0,09 pr. kg Neosilbersalvarsan	26. I. 1922	L Knötchen R glas Sp. +

Von dem Gesichtspunkte Ehrlichs ausgehend, daß bei allen chemotherapeutischen Maßnahmen die Reaktion des Körpers, für die Ehrlich den Ausdruck „*ictus immunisatorius*“ gebrauchte, eine nicht unerhebliche Rolle spielt, habe ich große Dosen von Salvarsan verwandt, die $\frac{2}{3}$ der erträglichen darstellen. Ich verfolgte hier den Grundsatz, diesen *ictus* möglichst stark durch große Dosen auszulösen und zu gleicher Zeit dem Körper möglichst viel von

dem spirochätentötenden bzw. spirochätotropen Salvarsan einzuverleiben, um möglichst alle Spirochäten abzutöten. Die Versuchsreihen wurden mit verschiedenen Salvarsanpräparaten ausgeführt und so angelegt, daß ein Teil der Versuchstiere mit Quecksilber und Salvarsan, der andere mit der reinen Salvarsantherapie behandelt wurde. Als Beweis der gelungenen Sterilisierung wurde die Entwicklung eines typischen Primäraffektes betrachtet. Es müssen sich die Tiere, die biologisch geheilt, d. h. von ihren Spirochäten und der Krankheit befreit sind, gegenüber einer neuen Infektion verhalten, wie normale gesunde Tiere, also lange persistierende Primäraffekte von mindestens Haselnußgröße mit zahlreichen Spirochäten aufweisen.

Wie die Tabelle zeigt, ist nun bis zum 45. Tage nach der Infektion die Sterilisierung der Kaninchen in einem großen Prozentsatz gelungen, trotzdem im allgemeinen nur drei Einspritzungen der allerdings großen Salvarsandos (etwa $\frac{2}{3}$ der Dosis tolerata) angewandt wurden. Nach dem 45. Tage aber kehren sich die Verhältnisse um, es gelingt nur selten, ein Tier noch mit Hilfe des Salvarsans zu sterilisieren. Die Reinfektionen sind erfolglos, es entwickeln sich keine Primäraffekte. Von dem 90. Tage nach der Infektion behandelten Tieren aber ab ist es mir nie mehr gelungen, ein Tier mit Primäraffekten aufs neue zu infizieren.

Die Versuche, die ich mit Ruppert und der Laboratoriumsassistentin Frä. Th. Möbus ausgeführt habe, werden von mir mit Frä. Möbus weitergeführt, um namentlich zu entscheiden, ob es nicht durch langdauernde Behandlung, d. h. durch intermittierende Dauerbehandlung, sei es mit, sei es ohne Quecksilber nach Art der Behandlung des syphilitischen Menschen während eines Jahres oder noch länger gelingt, Tiere, die syphilitisch infiziert waren, auch nach einer längeren Zeitperiode als 45 Tage nach der Infektion, doch noch biologisch zu heilen, d. h. zu sterilisieren. Ich werde darüber später hier berichten.

Die heute von vielen Klinikern angenommene Ansicht P. Ehrlichs, daß das Schwergewicht des Salvarsans in der Frühbehandlung der Syphilis liegt, ist nunmehr experimentell als zutreffend bewiesen. Wir müssen aus den Versuchen schließen, daß sich in den ersten Wochen nach der Infektion das Schicksal des syphilitischen Kaninchens quoad Heilung entscheidet. Viele Tatsachen sprechen dafür, daß das Gleiche auch für den Menschen gilt. Es wäre natürlich falsch, diesen beim experimentell infizierten Kaninchen gefundenen Zeitraum von 45 Tagen ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen; vielleicht ist beim syphilitischen Menschen der Zeitraum, in dem die Sterilisierung in einem hohen Prozentsatz gelingt, noch größer. Es ist ferner hier experimentell bewiesen, daß die mit Salvarsan und Quecksilber behandelten Tiere nicht in einem höheren Prozentsatz geheilt werden als die allein mit Salvarsan behandelten. Das steht im Einklang mit den schon erwähnten Erfahrungen der Aerzte, daß mit Quecksilber allein nur sehr selten sich eine biologische Heilung der Syphilis beim Menschen erreichen läßt, sowie auch damit, daß die ohne Quecksilber in der Frühbehandlung der Syphilis ebenso gute Dauerresultate bewirkt sind, wie nach kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung.

Besonderes Interesse verdient die Tatsache, daß bei einem Teil der syphilitisch infizierten Tiere selbst eine wenige Tage nach der Infektion eingeleitete Salvarsanbehandlung oder kombinierte Therapie nicht zu einer Sterilisierung (siehe Tabelle III) führt. Von 26 in den ersten 15 Tagen behandelten Kaninchen konnten 3 nicht wieder infiziert werden, waren also syphilitisch geblieben, darunter ein 3 Tage nach der Infektion kombiniert behandeltes Tier.

Tabelle III.

Übersicht über Versuche der Abortivheilung nach 3–200 Tagen.

Anzahl der Tiere	Abortivbehandlung	reinfiziert	Resultat	
			+	—
9	nach 3 Tagen mit Neosilbersalvarsan + Hg	nach 110 Tagen	8	1
4	nach 3 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 112 Tagen	4	—
13	nach 15 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 120 Tagen	11	2
5	nach 19 Tagen mit 1495	nach 100 Tagen	5	—
14	nach 30 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 135 Tagen	11	3
9	nach 45 Tagen mit Neosilbersalvarsan + Novasurol	nach 160 Tagen	5	4
4	nach 45 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 160 Tagen	—	4
7	nach 60 Tagen Neosilbersalvarsan + Novasurol	nach 135 Tagen	1	6
6	nach 60 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 135 Tagen	1	5
6	nach 90 Tagen mit Neosilbersalvarsan + Novasurol	nach 138 Tagen	1	5
6	nach 90 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 138 Tagen	1	5
5	nach 74–121 Tagen mit Neosilbersalvarsan	nach 106–156 Tagen	—	5
7	über 170 Tage mit Silbersalvarsan	nach 362–384 Tagen	—	7
4	über 172 Tagen mit Novasurol	nach 270 Tagen	—	4
4	über 200 Tage mit Neosalvarsan	nach 312 Tagen	—	4
2	über 200 Tage mit 1883	nach 408 Tagen	—	2

Da die Salvarsanpräparate in großen Dosen angewendet wurden und die Spirochäten sich in der kurzen Zeit (3 Tage) noch nicht wesentlich vermehrt haben konnten, da ferner die Sterilisierung noch nach 30 Tagen in demselben Prozentsatz gelang, so muß die Ursache des Mißerfolges bei nur einzelnen Tieren nicht in ungenügenden Dosen, sondern einzig und allein in der verschiedenartigen Reaktion des Organismus auf das einverleibte Salvar-

san gesucht werden. Ob man hierfür den mangelnden Ictus immunisatorius oder die fehlende Reaktionsfähigkeit des Körpers überhaupt heranzieht, ist für die Tatsache gleichgültig. Aus dieser ergibt sich aber, daß sich die Heilung der Syphilis in der Frühperiode auch mit größten Dosen nicht in 100%, wie z. B. bei Rekurrens- oder Trypanosomeninfektion der Mäuse, herbeiführen läßt. Wie sich das Schicksal des Syphilitikers quoad Heilung in den ersten Wochen nach der Infektion entscheidet, wobei sicher neben der Ausbreitung der Infektion die Reaktionsfähigkeit oder der Ictus immunisatorius des Körpers eine große Rolle spielen, so ist andererseits die Heilungsmöglichkeit selbst bei frühzeitiger Behandlung nicht mit Sicherheit vorauszusagen, denn wir kennen die offenbar individuell schwankenden, den Infektionsverlauf und die Heilungsvorgänge in gleichem Maße beeinflussenden Vorgänge und konstitutionellen Verschiedenheiten nicht.

In der Versuchsanordnung, die hier zum Nachweis der Sterilisierung der syphilitisch infizierten Tiere benutzt wurde, ist eine Methodik gegeben, um die Wirksamkeit der für die menschliche Therapie empfohlenen Antisyphilitika im Vergleich zum Salvarsan experimentell zu prüfen und zu bewerten. Ich werde über die mit ihr bei der Prüfung neuer Quecksilber- und Wismutverbindungen erhaltenen Resultate in dieser Wochenschrift berichten. Es wird sich danach der Wert eines Mittels, bezogen auf das Salvarsan im Tierversuch, bestimmen lassen, wie mit Hilfe des Tierversuches ja auch das Salvarsan von Paul Ehrlich gefunden wurde und wie von den Ergebnissen dieser Experimente, von dem also Rückschlüsse, die sich durchaus klinisch bewährt haben, auf die Brauchbarkeit dieses Medikaments in der menschlichen Therapie ziehen ließen.

Wenn die schon von Ehrlich geforderte Anwendung und hier durch das Experiment bewiesene Nützlichkeit größerer Salvarsandos für die Frühperiode der Syphilis gefordert werden muß, so dürften für den Menschen auf Grund dieser Versuche die folgenden Dosen: Neosilbersalvarsan 0,45, Silbersalvarsan 0,3, Neosalvarsan 0,5–0,6 in Betracht kommen. Diese entsprechen ungefähr $\frac{2}{3}$ der für den Menschen erträglichen Menge (Dosis tolerata).

Damit diese Dosen möglichst reaktionslos und ohne akute Nebenwirkung vertragen werden, kommen neben der Befolgung der Richtlinien, die auf Grund einer Beratung von Sachverständigen im Deutschen Reichsgesundheitsamt zusammengestellt sind, in Frage: Die Einspritzung kleinster Dosen (0,05) des Salvarsans 24 Stunden vor der Injektion der großen Dosen, die Einspritzung der Salvarsanpräparate in hochprozentigen, sogenannten hypertonen Zuckerlösungen, z. B. in 40%iger Glukoselösung.

Die Bedeutung der reinen Salvarsantherapie für die Frühperiode der Syphilis mit großen Dosen der Salvarsanpräparate, wie sie von vielen Klinikern geübt wird, erfährt durch die mitgeteilten Untersuchungen eine Bestätigung. Wenn man das Prinzipielle von den Tierversuchen auf die menschliche Therapie überträgt, so dürfte für die Frühperiode die reine Salvarsantherapie mit 3, vielleicht 4 und höchstens 5 großen Salvarsandos zur biologischen Heilung in der Frühperiode in den Fällen genügen, in denen sie überhaupt gelingt. Ob man mit mehr Injektionen einen größeren Prozentsatz erzielt, erscheint mir nach meinen bisherigen Versuchen zweifelhaft. Inwieweit durch Anwendung der Kombination von Quecksilber und Wismut mit Salvarsan sich in den Spätperioden eine Sterilisierung in biologischem Sinne, d. h. eine Heilung oder restlose Befreiung des Körpers von der Spirochäteninfektion, wie sie sich in der Frühperiode mit wenigen Dosen erzielen läßt, möglich ist, wird weiter experimentell im Georg Speyer-Haus geprüft.