Aus der Dermatologischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Frankfurt a. M.

Arsenobenzol und Syphilis.¹⁾

Von Prof. Dr. **Karl Herxheimer.**

Ehrlich hat mit der Anwendung des Arsenobenzols gegen die Syphilis wieder einmal gezeigt, daß wirkliche Fortschritte in der Wissenschaft dann am ehesten zu verzeichnen sind, wenn in ihrem Bau ein Stein auf den anderen gefügt wird. Erst die Entdeckung der Spirochäten durch Schaudinn und die der Uebertragung der Syphilis auf Tiere durch Metschnikoff konnte Ehrlich in den Stand setzen, seine Ideen zur Bekämpfung der Syphilis experimentell zu verwirklichen und wissenschaftlich zu kontrollieren. Er erkannte mit klarem Auge, daß nicht bloß das Atoxyl, sondern auch andere organische Arsenpräparate Symptome gewisser Spirochätenerkrankungen

¹⁾ Nach einem den Frankfurter Aerzten gehaltenen Vortrag.

kungen zu heilen imstande sind. Tatsächlich haben Arszetin und Arsenophenylglyzin, besonders das letztere, einen spezifischen Einfluß auf die Erscheinungen der Syphilis. Doch stehen gewisse Nachteile dieser Präparate der allgemeinen Anwendung entgegen.

Dies trifft nun nicht auf die Anwendung des Arsenobenzols zu. Hier hat uns unsere Erfahrung, die sich bislang auf 72 Fälle erstreckt, gezeigt, daß das Mittel, wenn es mit der nötigen Vorsicht angewendet wird, im allgemeinen unschädlich ist. In der Tat haben sich außer der Schmerzhaftigkeit und dem Injektionsfieber (Symptome, die anfangs auftraten, jetzt aber vermieden werden) und kleinen Infiltraten keine Nachteile in dem Zeitraum von etwa zehn Wochen, in welchem wir mit Ehrlichs neuestem Mittel behandeln, konstatieren lassen. In einem Falle allerdings trat vorübergehend Harnverhaltung auf bei einem Neurastheniker, die sich aber bald verlor, nachdem der Patient ein heißes Sitzbad erhalten hatte. Ich möchte dies Bohac und Sobotka gegenüber hervorheben, die von schweren Störungen ähnlicher Art berichten, die länger dauerten und die sie für Detrusorlähmungen ansehen. Die Reflexe, die in unseren Fällen geprüft wurden, verhielten sich durchaus normal.

In Übereinstimmung mit fast allen bisherigen Autoren haben wir somit irgendwelche schwerere Vorkommnisse nicht konstatieren können. Natürlich sind wir mit der gebotenen Vorsicht vorgegangen, da bei jedem Patienten der Augenhintergrund, das innere Ohr, sowie Lungen, Leber, Herz und Nieren vor der Einspritzung genau von den Herren Schnaudigel, Voss und vielfach auch von Herrn Schwenkenbecher untersucht wurden. Ferner ist es selbstverständlich, daß in jedem Falle vor und nach der Injektion genaue Untersuchungen auf Spirochäten und Wassermannsche Reaktion stattfanden. Endlich ging der Applikation voraus eine zytologische Blutuntersuchung, die nach derselben wiederholt wurde.

Zur Technik der Einspritzung ist zu bemerken: 1,5 Hatol werden mit 1,0 NaOH 20%ig unter langsamem Zusatz des letzteren exakt verrührt und fein angerieben. Zu diesem gelblichen Brei setzt man langsam unter fortwährendem Rühren Aqua destillata hinzu, bis eine feine Suspension erreicht ist. Jetzt wird mit Lackmuspapier die Reaktion geprüft, eventuell mit Essigsäure 2%ig neutralisiert. Dann wird soweit mit Aqua destillata aufgefüllt, daß die zu injizierende Menge „606“ pro Patient in 10 ccm der Suspension enthalten ist. Injektion subkutan inter scapulas.

Was die Dosierung anlangt, so begannen wir, nachdem wir einige therapeutische Null Dosen gemacht und uns überzeugt hatten, daß das Mittel die Patienten nicht schädige, mit 0,3, später erhöhten wir die Dosis auf 0,4, dann auf 0,45, und zurzeit injizieren wir 0,5. Ich glaube, daß man diese Dosis als Mindestdosis anwenden sollte, da das Mittel neuerdings verändert ist, so zwar, daß die Oxydation, also die Giftigkeit geringer, aber auch die Wirkung etwas abgeschwächt ist.

Klinisch schwanden fast in jedem Fall die Symptome auffallend, und zwar sowohl Primäraffekte, wie allgemeine Frühererscheinungen, Spätsymptome und Erscheinungen der Lues maligna. Am längsten persistierten noch die Drüenschwellungen, die aber auch allmählich entweder ganz oder beinahe schwanden. In einem Falle wurde auf die Dosis von 0,4 die Induration des einen der beiden Primäraffekte, während der andere spurlos abheilte, nicht wesentlich vermindert, auch nicht nach vier Wochen. In vier anderen Fällen blieben die Indurationen in den ersten drei Wochen fast unverändert. Gerade hier ist aber zu betonen, daß die Indurationen der Primäraffekte so prompt ohne Lokalbehandlung zurückgingen, wie ich das selten durch Hg-Behandlung erlebte, und zwar in relativ kurzer Zeit. Jeder einigermaßen erfahrene Syphilidologe weiß, daß es oft sehr schwierig ist, die Induration zur Rückbildung zu veranlassen, daß sie oft jahrelang bestehen bleibt, daß sie sich „organisieren“ und wohl häufig zur Infektion Gelegenheit geben kann. Im Durchschnitt brauchte ein Primäraffekt 8–14 Tage zum Verschwinden; im ganzen wurden 16 Fälle mit Primäraffekten behandelt.

Noch glatter verschwanden die allgemeinen und lokalisierten Exantheme des sog. sekundären Stadiums der Syphilis, meist in acht bis zehn Tagen. In einigen Fällen war, namentlich bei hypertrophischen Papeln, ein geringes Infiltrat noch nach einer Woche zu fühlen, in welchem Zeitraum gewöhnlich

das Exanthem verschwunden war. Makulöse, papulöse und pustulöse Exantheme verhielten sich bezüglich der Schnelligkeit der Heilung annähernd gleich. Eine Reaktion analog der von mir beschriebenen Hg-Reaktion der allgemeinen Exantheme, die einen zuverlässigen Indikator für die Wirkung des Mittels abgibt, konnte verschiedentlich festgestellt werden, sowohl nach geringeren Dosen (0,3) als auch nach größeren Dosen (0,5), im Gegensatz zu Löb.¹⁾ In der Mehrzahl der Fälle fehlte die Reaktion, was man durch die Ueberlegenheit des Arsenobenzols gegenüber dem Hg erklären könnte, da durch Hg wohl ein Teil der Spirochäten getötet wird, durch deren freierwerden Endotoxine die Reaktion bedingt wird, während bei Tötung aller Spirochäten vielleicht eine Endotoxinbildung nicht stattfindet. In unseren positiven Fällen kam die Reaktion wie die Hg-Reaktion innerhalb 24 bis 48 Stunden, und sie kündigte sich durch Veränderungen der Farbe der Effloreszenzen, durch Zunahme derselben und durch rote Höfe um die schon bestehenden an.

Unter unseren Fällen von Allgemeinerscheinungen der Frühsyphilis blieben zwei durch das Mittel unbeeinflusst. Im ersteren Falle handelt es sich um sog. organisierte Papeln, bei denen ein Erfolg nicht zu erwarten war, im zweiten Falle um einen Primäraffekt, Lymphadenitis inguinalis duplex und makulöses Exanthem am Stamm, Erscheinungen, die nach zehn Tagen noch vollkommen unverändert waren. Im ganzen wurden 37 Fälle mit Sekundärsyphilis behandelt.

Mit inneren Symptomen war keiner unserer Fälle, die sich im Frühstadium befanden, kompliziert, mit Ausnahme derer mit Lues maligna.

Unter unseren 72 Fällen befanden sich drei mit maligner Lues, und gerade diese reagierten ausgezeichnet auf das Mittel, z. B. ein Fall, bei dem die ganze Kopfhaut ulzeriert war, ferner der harte Gaumen, der Rachen und die Zunge in große Ulcera verwandelt waren. Alle diese Symptome heilten ohne jede lokale Behandlung auf 0,4 des Mittels in zehn Tagen.

Waren wir schon der Notwendigkeit überhoben, bei den bisher erwähnten Fällen eine Lokalbehandlung anzuwenden, so war dies ebensowenig der Fall bei den Späterscheinungen. Hier hatte ich nicht den Eindruck von A. Glück,²⁾ daß zur Heilung der Spätluess größere Dosen nötig seien. Wir haben neun Fälle zu verzeichnen, und zwar tubulöse Syphilide und Gummien.

In einem Fall verschwand eine Periostitis des Schädeldachs bei einem Herrn, der eine Lues vor 25 Jahren akquiriert hatte, nach sechs Tagen, nachdem am vierten Tage eine intensive Schwellung des Tumors stattgefunden hatte. In einem anderen Falle war ein Gummi der linken Tonsille, bei einem Mann, der bei mir in den sieben Jahren seiner Lues sechs gute Hg-Kuren durchgemacht hatte, in sechs Tagen nach 0,3 völlig verschwunden. In einem dritten Falle waren multiple Gummien des harten und weichen Gaumens in zehn Tagen, nach 0,45 vollkommen geheilt. Bei einem jungen Manne mit doppelseitiger Lungentuberkulose war ein faustgroßes, stark ulzeriertes Gummi des linken Hodens drei Jahre nach der Infektion aufgetreten. Derselbe hatte allerdings eine geringe Besserung auf zwölf Einreibungen à 4,0 grauer Hg-Salbe zu verzeichnen, jedoch ging der Tumor nach 0,5 des neuen Mittels schon nach 24 Stunden auffallend schnell zurück. Desgleichen wurde ein Fall von ausgedehntem gummösen Zerfall des ganzen harten und weichen Gaumens, welcher nach sieben Jahren der Quecksilber- und Jodtherapie getrotzt hatte, in der günstigsten Weise beeinflusst, derart, daß der Patient schon nach einer Woche wieder feste Speisen genießen konnte; heute, drei Wochen nach der Injektion, ist bis auf ganz geringe Reste alles abgeheilt.

Wie Wechselmann³⁾ konnte auch ich in fast jedem Falle eine Steigerung des Gewichts und eine Besserung des Allgemeinbefindens konstatieren. In jedem Falle wurde das Blut genau untersucht, und es konnte regelmäßig eine mäßige Hyperleukozytose festgestellt werden.

Was nun den Spirochätenbefund angeht, so wurde er selbstverständlich vor und nach der Injektion genau festgestellt. Es befindet sich kein Fall dabei, in welchem die Spirochäten persistierten, sondern sie verschwanden aus dem Reizserum spätestens nach 48 Stunden.

Ebenso wurde die Wassermannsche Reaktion vor

¹⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 30.

²⁾ Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 31.

³⁾ Dermatologische Zeitschrift 1910, No. 7.

und nach der Injektion, und in letzterem Falle, wenn die Patienten in der Anstalt verblieben, wöchentlich ausgeführt. Es fiel auf, daß in vier Fällen von Primäraffekten mit negativer Wassermannscher Reaktion die Reaktion positiv wurde 4, 6, 9, 28 Tage nach der Injektion. Zwei Fälle von Primäraffekten mit vorher positivem Wassermann wurden nach 7 bzw. 20 Tagen negativ. In fünf Fällen von sekundärer Lues wurde nach ein bis zwei Wochen der Wassermann negativ. In vier Fällen derselben wurde die negative Wassermannsche Reaktion nach 1—1½ Wochen positiv. In 15 Fällen derselben erlitt die Wassermannsche Reaktion durch die Injektion keine Beeinflussung. Zwei Fälle von maligner Lues blieben positiv. Von denen der Spätluess erlitten zwei bezüglich der Wassermannschen Reaktion durch die Behandlung keine Veränderung. Bei den übrigen konnte aus äußeren Gründen das Resultat nicht festgestellt werden. Es wurden ferner fünf Fälle von Lues latens mit dem neuen Mittel injiziert, wovon drei positiv nach Wassermann reagierten; alle drei reagierten nach ein bis zwei Wochen negativ.

Aus Vorstehendem erhellt, daß Ehrlichs Arsenobenzol als spezifisches Heilmittel gegen die Syphilis anzusehen ist, weil es in unseren 72 Fällen die Symptome überraschend schnell heilte, eine der Hg-Reaktion analoge Reaktion auf der Haut erzeugte, die Spirochäten immer und die Wassermannsche Reaktion in einer großen Anzahl von Fällen bei unserem Material zum Schwinden brachte.

Rezidive konnten wir innerhalb des Zeitraumes von etwa elf Wochen nicht beobachten, auch nicht bei den Puellen, die ja ein stabileres Krankenhausmaterial darbieten.

Eine Wiederholung der Injektion haben wir bisher wegen eventueller Anaphylaxie vermieden.

Nachdem festgestellt war, daß das Arsenobenzol auf die Symptome der Syphilis in spezifischer Weise einwirkte, lag es nahe, seine Wirkung mit derjenigen des Hg zu vergleichen. Von Hg-Präparaten wählte ich das am promptesten wirkende Kalomel aus. Es wurden im ganzen neun Fälle promiscue mit Injektionen von Kalomel behandelt, und zwar drei Fälle von Primäraffekten und sechs Fälle von makulösen und papulösen Exanthemen. In allen Fällen waren nach zwei Injektionen von 0,1 die Symptome innerhalb etwa zweier Wochen geschwunden, die Spirochäten nach spätestens 48 Stunden. Eine deutliche Hautreaktion wurde in zwei Fällen beobachtet, die Wassermannsche Reaktion war in zwei Fällen nach acht Tagen noch positiv, in einem Falle noch nach zwölf Tagen, sonst sofort negativ. Selbstverständlich gibt es niemals ganz gleichartige Fälle. Will man aber diese kleine Vergleichsstatistik gelten lassen, so ergeben sich nur annähernd ähnliche Resultate wie diejenigen mit Arsenobenzol. Es braucht kaum hinzugefügt zu werden, daß eine lokale Behandlung nicht stattfand. Wir hatten den Eindruck, als ob die Schleimhautsymptome durch Arsenobenzol viel rascher beeinflusst würden und ebenso auch die Hauterscheinungen.

Von A. Glück ist berichtet worden, daß zwei Fälle der Syphilis sich gegen das neue Mittel refraktär verhalten haben. Wir können dies bezüglich des einen bereits oben erwähnten Falles bestätigen. Man muß wohl auch der Tatsache Bedeutung beimessen, daß an verschiedenen Orten der Prozentsatz des Negativwerdens der Wassermannschen Reaktion außerordentlich schwankt, und es dürfte somit der Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß es Spirochätenstämme gibt, die sich arsenobenzolfest verhalten, wie wir auch solche aus der Klinik schon längst als Hg-fest kennen.

Schon jetzt lassen sich nach dem Gesagten einige Indikationen und Kontraindikationen vorläufig aufstellen, deren Grenzen sich in der Zukunft wohl verschieben werden, insbesondere wenn man über den Weiterverlauf der Fälle Erfahrungen gesammelt haben wird, falls man überhaupt nicht jeden Fall mit dem neuen Mittel behandeln will. Das Arsenobenzol ist indiziert in allen Fällen, in denen es darauf ankommt, die Symptome schnell zum Schwinden zu bringen, also bei Gefahr der Verbreitung der Infektion, speziell in der Familie, bei hochgradigen Neurasthenikern, bei Patienten, die gleichzeitig noch andere Krankheiten aufweisen, bei solchen, welche den Schmerz der fortgesetzten Injektionen fürchten, und bei denen, die ihre Krankheit aus irgendeinem Grunde verbergen müssen.

Ferner, wenn durch die Syphilis eine Lebensgefahr eintritt, oder die Schädigung wichtiger Organe oder störende Verunstaltungen bevorstehen. Weiter bietet nach unseren Erfahrungen die Lues maligna eine direkte Indikation für das Mittel. Endlich ist es überall da angezeigt, wo die bisherigen Mittel nicht wirken. Eine Kontraindikation besteht vorläufig bei Patienten mit Herzerkrankungen, mit Optikusanomalien, mit putridem Bronchialkatarrh. Bei Unwirksamkeit des Mittels, wenn Arsenobenzolfestigkeit der Spirochätenstämme vorliegt, ist Hg indiziert. Ferner dürfte vorläufig in der kongenitalen Syphilis der kleinen Kinder eine Kontraindikation zu erblicken sein, da in diesem Falle der Organismus mit Spirochäten überschwemmt ist.

Auch wir haben, wie A. Glück und Loeb, einen Fall von universeller Psoriasis, der seit 18 Jahren bestand, mit 0,3 Arsenobenzol injiziert und sahen nach 24 Stunden eine starke Reaktion, die weitere 24 Stunden anhielt und von intensiver Abschuppung gefolgt war. Das während der Reaktion fast geschwundene Infiltrat kehrte alsdann zurück, sodaß wieder der frühere Zustand eintrat. In diesem Falle trat also weder, wie bei Glück, Heilung der Psoriasis ein, noch ging die Behandlung, wie im Loebischen Falle, spurlos vorüber. Ein Fall von Lichen ruber planus des Stammes heilte in wenigen Tagen nach 0,5 Arsenobenzol.

Anmerkung bei der Korrektur: Seither haben wir elf weitere Fälle behandelt, sodaß das oben Gesagte für 83 Fälle gilt.