Erfahrungen mit Silbersalvarsan.

Von Prof. Dr. von Notthafft in München.

Auf der Versammlung südwestdeutscher und rheinisch-westfälischer Dermatologen in Frankfurt a. M. hat am 28. September 1918 Geh. Med.-Rat Prof. Kolle über neue Salvarsanpräparate, insbesondere auch über eine Verbindung, welche den Namen Silbersalvarsan trägt, einen Vortrag gehalten. Der Vortrag, welcher in Nr. 43 u. 44 des Jahrgangs 1918 dieser Wochenschrift erschienen ist, darf als bekannt vorausgesetzt werden, ebenso die gleichzeitig und kurz darauf von anderer Seite erfolgten Veröffentlichungen. Sie bestätigten vom Standpunkt des Klinikers die glänzenden Resultate, welche im Laboratorium gewonnen worden waren.

Die bisherigen Salvarsanpräparate ließen und lassen nach zwei Richtungen zu wünschen. Sie sind nicht ungefährlich und lassen den Wunsch, durch noch wirksamere Mittel ersetzt zu werden, berechtigt erscheinen. Aus dieser Feststellung ergeben sich die von Ehrlich selbst erhobenen Forderungen für den Ausbau der Salvarsanpräparate.

1. Am Arsenrest entgiften = spirillozide Eigenschaften erhöhen.

2. Am Benzolring entgiften durch Substitutionen, die

a) wenn möglich die Gesamtoxizität herabsetzen und

b) eine größere Haltbarkeit der Verbindung bedingen.

Die Grundlage für alle exakten chemotherapeutischen Tierversuche muß dabei der therapeutische Index $\frac{C}{T}$ bilden; in diesem bedeutet C die Dosis curativa, T die Dosis tolerata. Dasjenige Präparat wird den Forderungen am meisten gerecht, welches bei möglichster Kleinheit von C eine möglichste Größe von T aufweist, d. h. je kleiner der chemotherapeutische Index eines Präparates ist, desto mehr wird man von demselben erwarten dürfen. Ein Fehler der bisherigen Salvarsanpräparate, der allerdings praktisch nur Neosalvarsan und Salvarsannatrium betrifft, ist die geringe Stabilität ihrer Lösungen, was zur Bildung der äußerst giftigen Arsinoxyde führt. Bessere Präparate müssen also stabiler in ihren Lösungen sein. Außerdem ist eine geringere absolute Giftigkeit und (im Tierversuch) das Fehlen von Augenschädigungen zu verlangen. Die Giftigkeit eines Arsenpräparates — auch die der giftschwächeren Arsenobenzole — beruht letzten Endes in ihrem Gehalt an Arsen. Mit dem Sinken des Arsengehalts muß ceteris paribus auch die Toxizität sinken. Aber dieses darf nicht auf Kosten der Wirksamkeit geschehen. Es waren also neue Präparate zu finden, welche schon in geringerer Dosis, womit ein Sinken der zu verabreichenden Arsenmenge ohne weiteres gegeben ist, wirksam sind.

Diesen Forderungen ist das von Ehrlich und Karrer

zuerst chemisch dargestellte, von Kolle der ärztlichen Welt übergebene Silbersalvarsannatrium gerecht geworden. Seine Lösung wird viel langsamer als Neosalvarsan und Salvarsannatrium durch Oxydation verändert, welche Präparate schon innerhalb einer Stunde einen drei- bis fünf-, zuweilen sechsfachen Giftigkeitsgrad erreichen; es gleicht mehr dem Altsalvarsan, weil es innerhalb der ersten Stunde nicht wesentlich giftiger wird. Die Veränderungen, welche ein Präparat in der ersten Stunde eingeht, sind aber die vom praktischen Standpunkte aus wichtigen; was innerhalb 24 Stunden geschieht, ist höchstens insofern von Bedeutung, als eine bedeutende Giftsteigerung in vitro auch die Möglichkeit von Giftwirkung durch im Körperinnern stattfindende Oxydationen denken lassen könnte. Immerhin ist das neue Präparat selbst nach zwei Stunden erst um 50% giftiger, sein Arsengehalt ist entsprechend der Raumbeugung im Molekül durch das Silber niedriger als bei Alt- und Neosalvarsan (0,3 Silbersalvarsan entsprechen hinsichtlich des Arsengehaltes 0,2 Altsalvarsan). Da sein chemotherapeutischer Index bei der Kaninchensyphilis mit $\frac{1}{25}$ — $\frac{1}{30}$ festgestellt wurde, so ist es doppelt bis dreimal so wirksam wie Altsalvarsan, dessen Index $\frac{1}{10}$ beträgt. Zwar ist auch der Index des Neosalvarsans $\frac{1}{10}$, und die Dosis toxica ist bei Neosalvarsan nicht viel niedriger als bei Silbersalvarsan und mehr als doppelt so hoch wie bei Altsalvarsan. Aber die außerordentliche Zersetzlichkeit des Neosalvarsans läßt praktisch die Möglichkeit der Giftigkeitszunahme beim Stehen höher erscheinen als die des Altsalvarsans. Hinsichtlich der Wirksamkeit ist aber Neosalvarsan dem Altsalvarsan nachstehend. Diese Feststellungen sind von besonderer Wichtigkeit, nachdem gerade das Neosalvarsan wegen seiner Handlichkeit das wirksamere und ungefährlichere Altsalvarsan mehr und mehr verdrängt hat. Leider, muß man sagen. Die Folge waren die vielen Unglücksfälle, welche allerdings zum größten Teil vermeidbar gewesen wären, die aber, wie die Verhältnisse in der Praxis nun einmal liegen, tatsächlich nicht vermieden worden sind. Ich selbst habe die hinsichtlich Wirkung und Ausfall von Nebenwirkungen ausnahmslos guten Resultate, die ich vom ersten Tage an, seit P. Ehrlich mir das Präparat zum Ausproben zur Verfügung gestellt hatte, wohl nur dem Umstande zuschreiben, daß ich fast ausschließlich mit dem stark verdünnten Altsalvarsan gearbeitet habe. Da immer noch von einzelnen Autoren auf Grund oberflächlicher Eindrücke und von Zufälligkeiten Neosalvarsan als wirkungsvoller und ungefährlicher als Altsalvarsan geschildert wird, kommt den experimentellen Arbeiten aus dem Speyerhause, welche das gerade Gegenteil als richtig dartun, eine ganz besondere Bedeutung zu. Entsprechend dem auf ein Drittel verringerten chemotherapeutischen Index wird man von dem neuen Präparat auch bei Menschen nur Dosen von 0,1, 0,2 und 0,3 an der Stelle der Dosen 0,3, 0,45 und 0,6 Neosalvarsan geben müssen, um die gleiche Wirkung zu erreichen (Galewsky, Gennerich, Hahn u. a.).

Der Grund für die erhöhte Wirkung des Präparates liegt in seiner Silberkomponente, gleichviel, ob das fest verankerte Silber oder vielleicht daneben noch locker angelagertes kolloidales Silber in Frage kommt; denn die Wirksamkeit des kolloidalen Silbers auf die Syphilisprodukte und die Spirochäten steht heute fest. Es ist ein merkwürdiger Zufall, daß ich, unabhängig von Kolle, zu den gleichen Feststellungen gekommen bin. Seit über anderthalb Jahren habe ich, zum Teil in Verbindung mit meinen Assistenten Dr. Hettendorf, Krafft und Farrenkopf, die Wirksamkeit der endovenös eingespritzten Silberkolloide bei Syphilis erprobt und sie bei sämtlichen Syphilisformen als wirksam befunden. Ueber die Resultate, auf die ich weiter unten nochmals zurückkommen will, soll eigens an anderer Stelle berichtet werden. Was ich an Menschen gefunden hatte, gelang Kolle gemeinschaftlich mit Dr. Ritz und Frh. Möbus durch experimentelle Studien am Tier. Auch Stanco hatte schon früher am Menschen nach einer unbeachtet gebliebenen Arbeit (Russki Wratsch) Erfolge, wenn auch infolge der ungenügenden Dosierung recht unbefriedigende, gehabt; ebenso rühmt Gennerich die günstige Wirkung des Kollargols bei gummösen Prozessen und berichtet von Beeinflussung des Serums bei Syphilitikern, die wegen Tripperkomplikationen mit endovenösen Kollargolinjektionen behandelt worden sind. Ich darf aber wohl hier schon anfügen, daß die Wirkung des Silbers beim Silbersalvarsan nicht auf bloße Reste anhaftenden kolloidalen Silbers bezogen werden kann, denn das könnten doch nur ganz kleine Mengen sein. Arbeitet man mit kolloidalem Silber allein, so muß man schon zu den größeren Dosen fortgeschritten sein, bis man deutliche Erfolge sieht, die nach der ersten Silbersalvarsaninjektion fast sofort einzutreten pflegen.

Das Präparat ist, nachdem bereits von anderer Seite die Wirksamkeit und Unschädlichkeit desselben festgestellt worden war, seit bald einem Jahre von mir in meiner Privatpraxis und dem größeren stationären und ambulanten Material einer Lazarettabteilung, sowie nach meinen Angaben von einem sehr beschäftigten Spezialarzt außerhalb Münchens angewandt worden. Es wurden dabei ursprünglich in einwöchigen Abständen endovenöse Eingießungen von Silbersalvarsan gemacht. Die Methode war

dabei fast immer die mit dem Einlaufapparat bei einer Verdünnung auf 120 ccm Wasser ausgeführte. Ich bin dieser ursprünglichen Methode auch treu geblieben, als das Neosalvarsan selbst in den Kliniken die Rekordspritze an die Stelle des Irrigators brachte. (Allerdings habe ich dazu fast immer das wirksamere Altsalvarsan benutzt.) Denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Infiltrate, welche mit Injektionen von ein paar Kubikzentimetern konzentrierter Lösung entstehen, viel unangenehmer sind als die kleinen, welche sich an ein paar Tropfen einer infundierten Lösung anschließen. Ich habe keine Bedenken getragen, auch das neue Salvarsan einzugießen, statt einzuspritzen. Wenn man rasch arbeitet, ist das Plus an Oxydation nicht nennenswert höher als beim Arbeiten mit der Spritze. Die ichthyolbraune Farbe des Präparates stört ja beim Anwenden der Spritze ganz bedeutend, wenn man nicht die Nadel — was ich allerdings immer tue — für sich allein einführen und erst, nachdem man sich vom Fließen des Blutes überzeugt hat, die Spritze aufsetzen oder einen Dreiwegehahn zwischen Kanüle und Spritze einschieben will, der das Beobachten des seitlich ausströmenden Blutes gestattet. Durch Silbersalvarsan erzeugte Infiltrate sind aber, worauf auch die anderen Beobachter schon aufmerksam gemacht haben, eher noch schmerzlicher und hartnäckiger als die Neosalvarsaninfiltrate. Dieses rührt zweifellos von der Silberkomponente her; denn bei endovenösen Kollargolinjektionen sind bekanntlich sehr hartnäckige Infiltrate gesehen worden; nur wenn aus äußeren Gründen (Arbeitsüberladung z. B.) die Benutzung des Irrigators nicht möglich war, habe ich die Spritze genommen, aber auch dann immer eine 50 ccm-Spritze.

Der Anwendung starker Verdünnungen und dem langsamen Einlauf aus dem Irrigator bzw. dem tropfenweisen Einspritzen schreibe ich es auch zu, daß ich bei etwa 150 Patienten nur ein- oder zweimal ganz unbedeutende angiotoxische Symptome beobachtet habe. Es deckt sich das vielleicht mit Beobachtungen, die in letzter Zeit Dreyfuss am Frankfurter städtischen Krankenhause gemacht hat: Bei Injektion konzentrierter Lösungen von Kupfersalvarsan fand er vasotoxische Erscheinungen; bei Verdünnung der Lösung auf 30 ccm blieben diese aus. Sein Vorschlag, immer nur verdünnte Lösungen zu gebrauchen, muß also nach unseren am Silbersalvarsan gemachten Erfahrungen als erfolgversprechend bezeichnet werden, bzw. ich sehe in den Dreyfuss'schen Versuchen eine Bestätigung unserer eigenen Beobachtungen. (In diesem Zusammenhange darf ich wohl auch darauf aufmerksam machen, daß das Einsetzen eines kleinen Verbindungsstückes von Gummi zwischen Kanüle und Spritze ein Verschieben der Weintraudschen Nadel beim Ansetzen der Spritze und damit ein Durchstoßen der Venenwand ziemlich sicher vereiteln läßt.) Die wöchentlichen Injektionen wurden bis vor kurzem fünfmal wiederholt, dann wurde eine Quecksilberkur angefügt, welche je nach Lage des Falles vier bis acht Wochen dauerte, und zum Schluß noch einmal eine Salvarsaninjektion. Mit Ausnahme der Primäraffekte ohne positive Wa.R. wurde zur Vermeidung von zu starker Jarisch-Herxheimerscher Reaktion immer ein bis zwei Wochen mit Quecksilber oder kolloidalem Silber vorbehandelt.

Allerdings hat Sellei bei Anwendung von Silbersalvarsan nie diese Reaktion gesehen. Ich kann ihm aber da nicht beipflichten. Ich habe sie wiederholt beobachtet, wenn die Vorbehandlung mit kolloidalem Silber oder Quecksilber ungenügend gewesen war, oder wenn bei Primäraffektträgern mit einem Exanthem, das sozusagen noch unsichtbar in der Haut steckte, das Resultat der Blutuntersuchung nicht abgewartet werden konnte. (Bei einem großen Teil unserer Patienten konnte aus einem äußeren Grunde nur an einem bestimmten Wochentage Blut entnommen werden.) Ebenso habe ich vielleicht einhalb- bis zweimal nach Injektionen von kolloidalem Silber die Reaktion auftreten sehen. Es ist jedoch kaum zu erwarten, daß eine Reaktion, welche man nach Salvarsan und nach kolloidalem Silber nicht selten sieht, bei der Verbindung Silbersalvarsan ausbleiben sollte. Es läßt sich nun nicht leugnen, daß durch diese Vorbereitungskur der Deutung der mit der anschließenden Silbersalvarsanbehandlung erzeugten Resultate eine gewisse Schwierigkeit bereitet wird. Diese Schwierigkeit ist aber eine theoretisch konstruierte, denn jeder erfahrene Syphilistherapeut weiß, daß man nach drei oder vier Spritzen Novasurol oder zwei Barthélemy graues Oel innerhalb 14 Tagen kaum schon einen wesentlichen Rückgang der Syphilismorphen beobachten kann.

Immerhin wurde aus solchem Bedenken heraus fast immer statt Quecksilber kolloidales Silber genommen. Dieses hat auch den Vorteil, daß man schon in einer Woche soweit wie mit dem Quecksilber in 14 Tagen ist, also bei dem eben beginnenden Rückgang der Krankheitserscheinungen. Erst seit dem September habe ich, ermutigt durch die Angaben der übrigen Beobachter, sofort mit kleinen Dosen von Silbersalvarsan begonnen und üble Zufälle allerdings nicht gesehen, aber auch kein wesentlich rascheres Abheilen. Der Anschluß einer Quecksilberkur von fünf- bis achtwöchiger Dauer an die fünfwöchige Salvarsanbehandlung stört zweifellos ebenfalls die Verwertung unserer Beobachtungen, sowie man die Frage nach der Dauerwirkung des neuen Heilmittels und ihres Einflusses auf die Wa.R.,

zum Gegenstand der Untersuchung macht. Ich hielt mich aber nicht für berechtigt, derartige Experimente wie die ausschließliche Behandlung mit Silbersalvarsan anzustellen. Möge mir das auch Kolle verzeihen! Aber niemand weiß besser als er selbst und er hat es auch eigens betont, daß man am Tier gewonnene Resultate nicht einfach auf den Menschen übertragen darf, und die Geschichte des Salvarsans und seiner Vorgänger lehrt auf mehr als einem Blatte die Wahrheit dieses Satzes. Nicht zum Vorteil der Patienten, auch nicht zu dem des Salvarsans. Dazu kam, daß ein großer Teil unserer Patienten Heeresangehörige waren, die keinen Tag vor der Abstellung sicher waren. Hier mußte eine Behandlung durchgeführt werden, deren Wirksamkeit feststand, das war die kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Ich kann mich rühmen, zwei Fehler freiwillig nie begangen zu haben, die quecksilberlose Salvarsanbehandlung, welche soviel Unheil angerichtet und das Salvarsan zu Unrecht so arg diskreditiert hat, und die gleichzeitige Behandlung mit Quecksilber und Salvarsan. Die erstere ist heute allgemein verlassen. Es ist möglich, es spricht sogar manches dafür, daß das Silbersalvarsan für sich allein genügen könnte, aber dieses ist eben nicht nur ein neues Salvarsanpräparat, sondern eine Kombination von Salvarsan und Silber; seine Anwendung bedeutet also eine kombinierte Behandlung mit Salvarsan und Silber. Das Silber tritt dabei an Stelle des Quecksilbers, nicht nur hinsichtlich der katalytischen Kraft, sondern wohl auch hinsichtlich der Dauerwirkung durch seine Depotbildungen im Körper des Syphilitikers. Die gleichzeitige Behandlung mit Quecksilber und Salvarsan muß schon aus praktischen Gründen als absolut unverwerflich bezeichnet werden; denn sowie in der Folge einer Quecksilberkur eine stärkere Stomatitis auftritt, muß sofort mit beiden Mitteln ausgesetzt werden. Man verliert also unnötig Zeit. Da ist es doch viel richtiger, zuerst mit Salvarsan zu erreichen, was zu erreichen ist, und dann die Befestigungs- und Dauerkur mit Quecksilber anzuschließen. Und ferner, was will man denn mit der gleichzeitigen Quecksilberkur erreichen? Ein rascheres Zurückgehen der Syphiliserscheinungen? Sogar wenn das der Fall wäre — ich habe es nie gesehen — so ist das doch in den meisten Fällen garnicht notwendig. Die Schnelligkeit der Wirkung des Silbersalvarsans ist ja verblüffend. Eine energischere Beeinflussung des konstitutionellen Leidens? Also früher dauernd negative Wa.R., dauerndes Freibleiben von Rezidiven, sichere Aussparung der Meningen? Das ist nach dem, was man vom Quecksilber weiß, ganz unwahrscheinlich. Ja, es fragt sich, ob man die Salvarsanwirkung durch die gleichzeitige Quecksilberbehandlung nicht herabsetzt; denn das Quecksilber ist ein ausgesprochenes Protoplasmagift. Man braucht noch nicht soweit zu gehen wie Kolle und die Wirkung des Quecksilbers mit der Annahme zu erklären, daß die Heilwirkung dieses alten Antisyphilitikums nur in einem die Vermehrung der Spirochäten hindernden Vergiften des Organismus beruhe. Denn wir sehen die Syphilismorphen schon nach kleinsten Quecksilbergaben stille halten und auch bei lokaler Behandlung zurückgehen. Immerhin sollte man nicht ein Mittel gleichzeitig mit Salvarsan geben, das wegen seiner für fast alle Körperzellen toxischen und wegen seiner katalytischen Eigenschaften im Dunkeln unserer Organe unberechenbare störende Wirkungen haben kann. So berichtet z. B. V. L. Neumeier, daß er mit ausschließlicher Anwendung von Neosalvarsan weit bessere Dauererfolge als mit gleichzeitiger Neosalvarsan- und Quecksilberbehandlung erzielt habe. Ernster als die Verzögerung der kurativen Wirkung wäre es, wenn nach Annahme von Gennerich und Kolle die primäre Arsenüberempfindlichkeit durch die Bildung von Arsinoxidtoxinen entstehen (wofür sehr vieles spricht) und wenn die Neigung hierzu durch eine Dyskrasie erzeugt würde, die häufig das Produkt einer Quecksilberbehandlung wäre. Ist aber schon die gleichzeitige Einführung von zwei Metallen nicht unbedenklich, so muß die Hinzufügung eines dritten, des Silbers im Silbersalvarsan, von einer Kombinationstherapie: Quecksilber-Silbersalvarsan, unmittelbar abraten lassen. Allerdings hat Gennerich beobachtet, daß unter gleichzeitiger Silbersalvarsan- und Quecksilberbehandlung die Serumreaktion rascher schwindet. Aber wir sehen negative Wa.R. auch nach starken Alkoholgaben, also ebenfalls nach einem Protoplasmagift, auftreten. Diese günstige Wirkung könnte also ganz gut nur eine scheinbare sein, auch bedeutet rascheres Schwinden der positiven Wa.R. nicht gründlichere Ausheilung der Syphilis, und darauf kommt es doch an. Allerdings war ich im Laufe des Krieges aus den schon oben erwähnten Gründen heraus vielfach gezwungen, Quecksilber und Altsalvarsan gleichzeitig zu geben.

Die injizierte Silbersalvarsanmenge betrug bei Syphilis I, II und III, ferner bei lediglich positiver Serumreaktion und auch ohne diese bei interkurrenter Behandlung nach den ersten Versuchen mit geringeren Gaben fast immer 0,3. Erst in den letzten zwei Monaten wurde 0,2 gewählt, dann aber acht bis zehn Injektionen gegeben. Die bei einer Kur verabreichte Gesamtmenge Silbersalvarsan betrug demnach durchschnittlich 1,8 bzw. 1,6—2,0 bzw. 1,2—1,7. Viel höher war die Gesamtdosis bei Nervensyphilis.

Hier muß ich mich einer argen Ketzerei schuldig bekennen. Wie bei anderen vielen differenten Mitteln, findet man auch beim Salvarsan überall die Vorschrift angegeben, den Frauen kleinere Dosen zu geben als den Männern. Soweit der Faktor des Körpergewichts in Rechnung gezogen ist, ist diese Vorschrift nicht irrationell, denn die Frauen sind im allgemeinen leichter als die Männer, und die Pharmakologie erhält die Dosis tolerata auch für den Menschen, indem sie die für das Gewicht des Tieres erhaltene umrechnet. Aber der Mensch ist kein Versuchskaninchen, und die Erfahrung lehrt, daß zwar die unmittelbar auf die Injektion folgenden Wirkungen bei Frauen stärker auftreten können, daß sie aber im allgemeinen durch alle derartigen Eingriffe viel weniger gefährdet werden als die durch Beruf, Nikotin und Alkohol viel mehr geschädigten Männer. Daher habe ich auch den Frauen die gleiche Dosis gegeben wie den Männern und habe es nie zu bereuen gehabt. In dieser Vorschrift erbt sich wohl weniger, wie z. B. bei Gennerich, eine berechtigte Ueberlegung als das süße Gesetz der Gewohnheit fort. Ebenso habe ich auf die Einschleichung mit kleinen Dosen verzichtet. Man kann hundert Male die Erfahrung machen, daß auf kleinste Dosen erhebliche Reaktionen, auf große gar keine erfolgen, daß bei denselben Individuen dieselbe Dosis heute Reaktion erzeugt, das nächstmal keine und erst das dritte oder vierte oder fünftmal wieder. Ganz unregelmäßig und ganz unabhängig von nachweislichen Zuständen im Körperinnern oder von der Applikationsart treten diese kleineren Reaktionen auf. Daß ausgesprochen schwächliche Menschen sowohl hinsichtlich der Anfangsdosis wie hinsichtlich der Höhe der späteren Einzelgaben berücksichtigt werden müssen, ist selbstverständlich, aber ein Geschlechtsunterschied besteht nicht.

Die Wa.R. ist zu Beginn der ersten Kur, nach Abschluß des ersten Salvarsanzklus und vier Wochen nach Abschluß der Gesamtkur (Salvarsan-Quecksilber-Salvarsan) gemacht worden. Leider war das nicht immer möglich. Ich berichte nun zunächst über die Behandlungsergebnisse, welche Ende September, also zur Zeit der Frankfurter Tagung, schon beinahe vollständig vorlagen; im ganzen betreffen sie 98 Patienten.

1. Schanker: 33. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 12, — : 12, ? : 9, total: 33.

a) Von den 12 anfangs + waren nach 5 Salvarsaninjektionen

+ : 0, — : 3, ? : 9, total: 12.

Von den 9 ? gewordenen waren nach der Gesamtbehandlung

+ : 1, — : 1, ? : 1, total: 9.

b) Von den 12 anfangs — waren nach 5 Salvarsaninjektionen

+ : 0, — : 12, ? : 0, total: 12.

Von den 12 — konnten 6 nach der Gesamtkur nochmals untersucht werden. Diese waren sämtlich negativ.

c) Von den 9 anfangs ? waren nach 5 Salvarsaninjektionen

+ : 3, — : 3, ? : 3, total: 9.

Von den 3 + waren nach der Gesamtbehandlung

+ : 1, — : 0, ? : 2, total: 3.

Von den 3 ? konnten nach der Gesamtkur 2 nochmals untersucht werden. Diese waren —.

Die Resultate ergeben also, daß Primäraffekte, welche noch negativ reagieren, unter einer kombinierten Silbersalvarsan-Quecksilberkur negativ bleiben. Dagegen ist bei schon positiver Reaktion dieses günstige Resultat nur in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle, bzw. fast immer zu erwarten. Einen Prozentsatz — er wäre 75—76 — anzugeben, getraue ich mir bei der Kleinheit des Materials nicht. Nun wäre es gewiß wertvoll, wenn über das weitere Schicksal der so behandelten Fälle Aufschluß erteilt werden könnte; aber der Krieg hat mir und meinen Mitarbeitern nur einen so kleinen Teil wieder vor die Augen geführt, und diese wenigen wurden meist so bald wieder einer kombinierten Kur unterzogen, daß ich die allerdings dann fast immer negativen Reaktionen nicht verwerten kann.

2. Erstmalige Sekundaria: 16. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 16, — : 0, ? : 0, total: 16.

Von den 16 anfangs + waren nach 5 Salvarsaninjektionen

+ : 5, — : 11, ? : 0, total: 16.

Von den 5 + waren nach der Gesamtkur

+ : 3, — : 2.

Von den insgesamt 11 — gewordenen konnten 6 sechs Wochen nach Ablauf der ersten Kur wieder behandelt werden. Die Wa.R. ergab dabei

+ : 1, — : 5, ? : 0, total: 6.

Negative Reaktion war also erzielt worden durch Salvarsan allein in 50%, durch kombinierte Behandlung in 68%. Es blieben „dauernd“ negativ 50%. Diese Zahlen sind natürlich mit Vorsicht aufzufassen. Besonders kann keine Rede davon sein, daß die „dauernd“ Negativen wirklich als dauernd Negative aufzufassen seien.

3. Rezidive der Frühperiode: 9. Von diesen war kein Fall vorher mit Silbersalvarsan behandelt worden, sondern die meisten auswärts einer verschieden großen Anzahl von Neosalvarsan- und Quecksilberinjektionen unterworfen worden. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 9, — : 0, ? : 0, total: 9.

Von den 9 anfangs + waren nach der Salvarsanbehandlung
+ : 2, — : 7, ? : 0, total: 9.

Von den 7 — waren nach Schluß der Gesamtkur
+ : 0, — : 7, ? : 0, total: 7.

Von den 7 — wurden nach 6—8 Wochen wieder untersucht 4. Hierbei waren
+ : 1, — : 2, ? : 1, total: 4.

Negative Reaktion war also erzielt worden durch Salvarsan allein in 77%, durch kombinierte Behandlung in 77%; es blieben „dauernd“ negativ rund 39%. Auch von diesen Zahlen und von den folgenden gilt das oben Gesagte. Wie wenig solche Zahlen den strengen Ansprüchen der Statistik genügen, kann man daraus entnehmen, daß durch das Hinzukommen von 2 Patienten sich der Prozentsatz der „dauernd“ Negativen seit dem Vortrag auf der Frankfurter Tagung von 57 auf 39 erniedrigt hat.

4. Latente Syphilis, chronisch intermittierende Kuren bei positiver Wa.R.: 16 (die chronisch intermittierenden Kuren bei Fällen mit negativer Wa.R. heranzuziehen, dürfte nicht viel Sinn haben). Hiervon waren nach 5 Salvarsaninjektionen

+ : 4, — : 10, ? : 2, total: 16.

Von den 4 + waren nach der Gesamtkur

+ : 2, — : 1, ? : 1, total: 4.

Von den 10 — gewordenen waren nach der Gesamtkur

+ : 0, — : 10, ? : 0, total: 10.

Von den 11 — gewordenen konnten 6—8 Wochen später nochmals untersucht werden 7. Hiervon waren

+ : 2, — : 4, ? : 1, total: 7.

Negative Reaktion war also erzielt worden: durch Salvarsan allein in 55%, durch kombinierte Therapie in 62%; es blieben „dauernd“ negativ 39%. Diese Reihe beweist noch mehr als die vorhergehende, wie vorsichtig man mit Prozentzahlen bei kleinem Material sein muß. Denn ursprünglich lauteten die Zahlen 90, 90 und 80%.

5. Tertiäre Hautsyphilis: 8. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 8, — : 0, ? : 0, total: 8.

Von den 8 anfangs + waren nach der Salvarsanbehandlung

+ : 6, — : 2, ? : 0, total: 8.

Nach der Gesamtkur konnten von den 6 + wieder untersucht werden 3. Von diesen waren

+ : 2, — : 1, ? : 0, total: 3.

4—8 Wochen später wurden die 3 — wieder untersucht. Das Resultat blieb das gleiche.

Negative Reaktion war also erzielt worden: durch Salvarsan allein in 25%, durch kombinierte Behandlung in 50%. Es blieben „dauernd“ negativ 50% (hier lauteten die Zahlen ursprünglich 20, 40 und 40%).

6. Lues cerebri, Kopfschmerzen, Augenstörungen:

20. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 18, — : 0, ? : 2, total: 20.

Von den 18 anfangs + waren nach der Salvarsankur

+ : 11, — : 7, ? : 0, total: 18.

Die anfangs ? blieben ?. Die Quecksilberkur brachte keine Aenderung. 6—8 Wochen später wurden wieder untersucht von den 11 + : 6 (Befund + : 6), von den 7 — : 2 (Resultat — : 2).

Negative Reaktion wurde demnach erhalten durch Salvarsan, Kombinationstherapie, wie „dauernd“ in 30%.

7. Tabes: 3. Wa.R. vor der Behandlung

+ : 3, — : 0, ? : 0, total: 3.

Weder die Silbersalvarsan- noch die kombinierte Behandlung brachte eine Aenderung. Die negative Reaktion trat demzufolge in 0% ein.

Übersieht man die gewonnenen Resultate, so müssen diese als sehr günstig bezeichnet werden. Sämtliche syphilitischen Produkte an Haut und Schleimhäuten, gleichviel welchen Stadiums, werden sicher beeinflusst und schwinden zum mindesten in der gleichen Zeit wie bei Verwendung anderer Salvarsanpräparate. Besonders bei den Schankern scheint eine frühere Involution festzustehen. Ich kann die Beobachtung von Sella nicht bestätigt finden, daß erst eine gewisse Stauung stattfindet und dann erst nach ein paar Tagen ein rapider Rückgang zu beobachten sei. Natürlich kann man da keine Zahlenangaben machen. Man müßte gleichzeitig ein so großes Material unter sich haben, daß man größere Reihen von mit verschiedenen Salvarsanpräparaten behandelten Schankern miteinander vergleichen könnte. Aber selbst das würde nicht einwandfrei sein, denn die Schanker bilden sich ja auch beim gleichen Präparat sehr verschiedenartig zurück. Von den anderen Syphilismorphen gilt dieser Satz erst recht. Der Schanker ist immer noch der Gegenstand der Wahl, wenn die Wirksamkeit eines Syphilismittels an einem Syphilisprodukt und die Beeinflussung der Spirochäten studiert werden soll.

Um das noch hinzuzufügen: Es ist aber überhaupt eine mißliche Sache um die Feststellung des Termins der Abheilung eines syphilitischen Produkts. Wenn man da an die persistierenden Rötungen und Infiltrate denkt, die schon vollständig giftfrei sein können, ohne daß man ihnen das im Einzelfalle ansehen könnte, und wenn man andererseits berücksichtigt, daß man in ohne Hinterlassung irgendeines sichtbaren Zeichens abgeheilten Exanthemflecken lange noch zellige Infiltrate (J. Neumann) und Spirochäten (Tomaczewsky) gefunden hat, so wird man sich es überlegen, den Satz auszusprechen: die Schanker verschwinden in 10—14 Tagen, eine Roseola in 8, ein pustulöses Syphilid in 14 Tagen. Man kann nur sagen: Die syphilitischen Produkte schwinden unter Silbersalvarsannatrium zum mindesten ebenso rasch, vielleicht rascher, als unter anderen Salvarsanpräparaten.

Dieser rasche Wirkung des Silbersalvarsans hängt zweifellos mit dem bedeutenden Einfluß des Präparates auf die Spirochäten zusammen. Nach Dosen von 0,3 schwinden die Spirochäten so rasch, daß man vielfach schon am Tage nach der Injektion keine Spirochäten mehr im Reizserum der Schanker findet; am dritten Tage waren sie ausnahmslos verschwunden und konnten auch in Schnittpräparaten mittels Versilberungsmethode nicht nachgewiesen werden. Im Saft breiter Kondylome scheinen sie sich aber länger zu halten. Hier fand ich sie wiederholt noch am dritten Tage. Einmal sogar am fünften. Die Dosis 0,2 scheint der Dosis 0,3 hinsichtlich der Wirksamkeit auf Spirochäten nicht nachzustehen, dagegen habe ich von 0,1 nicht so rasche und sichere Wirkung gesehen. Ja, es scheint mir sogar, wenigstens am Injektionstage, eine Vermehrung der Spirochäten einzutreten, was ich bei größeren Dosen nicht gesehen habe, doch möchte ich diese Beobachtung mit allem Vorbehalt wiedergeben, weil da Täuschungen zu leicht möglich sind und das Beobachtungsmaterial zu klein ist. Die starke Beeinflussung der Spirochäten deckt sich mit den Beobachtungen Kolles an Kaninchenschankern: Heilende Grenzdosen haben hier in der Hälfte der Zeit gewirkt wie Neosalvarsan, in einem Drittel wie Altsalvarsan. Was die Wa.R. betrifft, so kann man sagen, daß sie in den hierfür geeigneten Fällen zu schwinden pflegt. Die ungeeigneten Fälle (Tabes, zerebrale Syphilis usw.) reagieren nicht oder nur spärlicher. Es deckt sich dieser Befund mit dem, was hier von der Beeinflussung der Wa.R. durch andere Salvarsanpräparate feststeht. Ich konnte nicht, wie ein Autor meint, einwandfrei eine schwächere Wirkung des neuen Mittels auf die Serumreaktion feststellen, bzw. ich habe keinen in die Augen fallenden Unterschied gesehen, aber ich habe auch keine stärkere Wirkung gesehen. Das ist auch wohl kaum zu erwarten. Jedenfalls geht aus meinen Erfahrungen über Silber hervor, daß dieses die Wa.R. nicht oder nur langsam beeinflusst. Es ist also nicht anzunehmen, daß das Hinzukommen eines für sich nicht wirkungsvollen Stoffes die Salvarsanwirkung bez. der Wa.R. erhöht. Wenn wir in der Wa.R. den Ausdruck einer Säfteveränderung infolge bestehender oder kürzlich vorhandener Spirochäteninfektion erblicken können, dann ist die Zeit, innerhalb welcher die Spirochäten vollkommen schwinden, bei beiden Mitteln nicht in dem Maße verschieden groß, daß man einen deutlichen Unterschied im Eintritt des Schwindens der Serumreaktion erwarten sollte. Insbesondere hat Gennerich bei frischen, bis zu drei Monaten alten Fällen einen Unterschied zugunsten von Silbersalvarsan beobachten können. Die Erfahrungen mit kombinierter Kur dürften denjenigen, welche man sonst mit kombinierter Kur macht, nicht nachstehen. Einzelne Differenzen können bei so kleinem Material nicht in Rechnung gezogen werden. Vielleicht wären die Resultate noch günstiger, wenn man mit der letzten Seruminjektion länger hätte warten können.

Die Einschlebung der Quecksilberkur zerstörte nun freilich die Möglichkeit, folgende Fragen zu stellen: 1. Gelingt es bei fortgesetzter Salvarsanbehandlung auch in den Fällen, in welchen nach 5 Salvarsaninjektionen der Wassermann noch positiv ist, ihn auch ohne Quecksilberzugabe zum Verschwinden zu bringen? 2. Wie lange bleibt, wenn der Umschlag eingetreten ist, die Reaktion negativ? 3. Welche Aussichten bestehen für eine dauernd negative Reaktion und damit für eine vollständige Sterilisation bei ausschließlicher

Silbersalvarsantherapie? Aus einer Reihe neuerer Versuche, die mit 0,2 Silbersalvarsan angestellt sind, scheint sich aber doch zu ergeben, daß frische Syphilisfälle durch fortgesetzte Verabreichungen innerhalb zweier Monate in etwa 80% negativ werden, auch wenn sie nach fünf Infektionen nicht negativ waren. Die Frage 3 kann ich dahin beantworten, daß ich jetzt über neun Fälle von Syphilis verfüge, die drei Monate hindurch mit Silbersalvarsan behandelt worden sind, indem sie in fünftägigem Abstände 0,2 Silbersalvarsan erhalten haben. Es waren sämtlich Fälle von Lues I und II. Sie sind jetzt drei Tage bis vier Wochen in Beobachtung bezüglich der Serumreaktion, nachdem diese negativ geworden war. Ueber das Endschicksal läßt sich aber zurzeit noch nichts angeben.

Die verwendete Dosis war im allgemeinen 6 mal 0,3. Die neueren Versuche haben gezeigt, daß 0,2 auf Spirochäten, Syphilismorphen und Wa.R. keinen schwächeren Einfluß zu haben scheint; dagegen habe ich wieder, wie schon früher, von 0,1 nicht so Günstiges gesehen, doch ist auch die Wirkung von 0,1 unleugbar. Die Spirochäten und die klinischen Zeichen verschwinden langsamer, das Optimum der Wirkung dürfte also zwischen 0,2 und 0,3 liegen.

Die Zeitabstände, innerhalb welcher injiziert wurde, betrug anfangs aus äußeren Gründen immer eine Woche; nachdem aber Gennerich in vier- und fünftägigen Pausen ungestraft injiziert hatte, habe ich in den letzten Monaten nach diesen Angaben gearbeitet und habe auch nach Scholtz innerhalb 48 Stunden dreimal 0,2 injiziert. Ich habe den entschiedenen Eindruck bekommen, daß bei diesen beiden Methoden die Syphilisfloreszenzen noch rascher zurückgehen. Es wäre damit (wenigstens nach Stühmer) ein Unterschied gegenüber dem Neosalvarsan gegeben, dessen Wirkung durch rasche Aufeinanderfolge eher herabgesetzt wird. Ein Behandlungsschema kann und will ich nicht geben. Nimmt man Silbersalvarsan allein, dann wird man mehr und länger fort das Mittel geben müssen. (Gennerich bei Primäraffekten mit negativer Serumreaktion 5—6, mit positiver eventuell 7—10 Injektionen, bei sekundärer, bis zu 2½ Monate alter Syphilis, wenn die Reaktion innerhalb vier Wochen negativ wird, 10—12, bei Mißerfolg oder älterer Syphilis vier Wochen nach der letzten Gabe nochmals 8—10 Injektionen in fünftägigen Abständen.) Führt man jedoch eine kombinierte Kur durch, dann dürften so viele Dosen nicht notwendig sein. Es scheint mir nach allem, was ich gesehen habe, erforderlich, daß der Quecksilberkur eine fünföchige Behandlung mit Silbersalvarsan in achttägigen Abständen, also in fünf Injektionen, vorausgeht oder bei vier- bis fünftägigem Abstand 7—8. Man kann da eine Woche einsparen.

Ueber die Gründe, warum ich mich nicht zur alleinigen Silbersalvarsanbehandlung entschließen konnte, habe ich mich schon oben verbreitet. Nachdem Gennerich unter gleichzeitiger Quecksilber- und Neosalvarsanbehandlung die Serumreaktion hat rascher schwinden sehen als bei alleiniger Silbersalvarsanbehandlung, ist eine intensivere Wirkung der kombinierten Behandlungsmethode auf den syphilitischen Prozeß doch recht wahrscheinlich. Bei Verwendung der alten Salvarsanmittel in der Kombinationstherapie ist auch eine größere Dauerwirkung zu erwarten. Beim Silbersalvarsan liegen die Verhältnisse vielleicht anders. Hier könnte die Dauerwirkung auch durch die Silberkomponente des Silbersalvarsans garantiert werden: denn Silber wirkt, wie aus den Experimenten von Kollé und Ritz und den klinischen Beobachtungen von mir und Stanco hervorgeht, für sich allein auf Syphilis.

Da nun das Silber, wie uns die Bilder der Argyrose seit langer Zeit gezeigt haben und wie es neulich bezüglich der Sternzellen der Leber Beobachtungen von Fischer über die Depotwirkung von Silbersalvarsan wieder in Erinnerung brachten, lange in und zwischen den Körperzellen aufgespeichert bleibt, so ist eine Beeinflussung des syphilitischen Prozesses von diesen Depots aus auch nach dem Ausscheiden des Salvarsans nicht von der Hand zu weisen. Da diese Depotwirkung auch an den Plexus choroidei und den Meningen zu beobachten ist, so ergeben sich gewisse Beeinflussungsmöglichkeiten der Prozesse des Zentralnervensystems. Vielleicht sind hierauf die günstigen Resultate, welche Gennerich bei lumbaler Applikation bezüglich des Liquors gesehen hat, zurückzuführen. Ob dabei das

Silber lediglich als Katalysator oder auch spezifisch auf die Spirochäten wirkt, müssen Tierversuche entscheiden.

Die Frage, wann Wiederholungskuren vorzunehmen sind, ist nur dann zu beantworten, wenn man nach Abschluß der Behandlung genügend lange pausiert, bevor man wieder mit einer neuen Kur beginnt. Gennerich gibt an, daß nach Vornahme von nur sechs bis acht Injektionen von 0,1—0,25 Silbersalvarsan die Serorezidive ebenso wie bei Kombinationstherapie mit Quecksilber und höheren Dosen anderer Salvarsanpräparate nach drei bis vier Monaten zu erwarten sind. Daher ergibt sich für ihn die Forderung, in 35tägigen Intervallen zu behandeln. Da ich, wenigstens im ersten Jahre, den Syphilitikern keine längeren Pausen als höchstens zwei Monate gestatte, treten diese Serorezidive in den frischen Fällen bei mir überhaupt nur selten auf. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Salvarsanpräparaten konnte da von mir nicht gesehen werden — über die Dauer der Wirkung und über Dauerwirkung bei Silbersalvarsan wissen wir eben bis zur Stunde noch zu wenig. Der Wert des neuen Mittels scheint doch zunächst in seiner intensiveren Wirkung, in der Möglichkeit, mit kleineren Dosen dasselbe wie mit hohen Dosen der alten Mittel zu erreichen, gegeben zu sein.

Hierzu kommt dann die Bekömmlichkeit, bzw. die Unschädlichkeit des Silbersalvarsans. Da von ihm schon viel geringere Dosen wirken, ist der therapeutische Index geringer. Daher habe ich Nebenerscheinungen nur in ganz geringem Umfange gesehen. Schwere Folgen oder gar tödliche sind nie aufgetreten. Ebenso habe ich keinen Ikterus gesehen, obwohl ich Kriegskostleute und abgemagerte Frontsoldaten so gut behandelt habe wie Kriegsgewinnler und heimliche Besitzer von Schmalztöpfen, Eierschränken und Mehlkisten. Geringere Temperaturwirkungen am Tage der Injektion sind dagegen nichts Ungewöhnliches. Sie sind vielleicht etwas seltener als bei Alt-salvarsan. Ein paarmal habe ich aber auch höheres Fieber und Fieber bis zu zwei Tagen beobachtet, bzw. ist mir berichtet worden. Ob da ein Fehler gemacht worden war, wird sich schwer behaupten oder verneinen lassen. Kollé denkt aber an die Folge von Spirochätenzerfall, an Fieber infolge Resorption von Endotoxinen. Ich weiß nicht, ob damit alles erklärt ist.

Denn man sieht das Fieber auch nicht selten bei den letzten Einspritzungen, wo doch von einer nennenswerten Spirochätenzahl garnicht mehr zu reden ist. Bei Kollargolbehandlung sieht man — und sogar häufig viel höhere Grade — Fieber sehr gewöhnlich sowohl bei Syphilitikern wie bei anderen Patienten (Tripperrheumatismus). Da man hier immer erwidern könnte, daß auch die Gonokokken, Strepto- und andere Kokken Zerfallsprodukte in den Kreislauf senden, habe ich Versuche an Gesunden angestellt (das Tier ist hier nicht zu verwenden). Da blieb mir nur der eigene Körper. Ich habe nun auf 2, 3 und 5 ccm der 2%igen Kollargollösung fast jedesmal mit Fieber (gelegentlich bis zu 39,5 in axilla) reagiert. So stehe ich dem Resorptionsfieber durch Silbersalvarsan sehr skeptisch gegenüber und möchte glauben, daß es sich vielfach um Reaktion auf den artfremden Stoff handelt. Ein paar Male wurde Herpes labialis beobachtet, andere Exantheme nicht. Der angioneurötische Symptomenkomplex wurde nur gelegentlich in Form geringer Gesichtsrötung und Pulsbeschleunigung sofort nach der Injektion und sehr häufig in Steigerung des Blutdrucks bis zum nächsten Tage gesehen. Wesentliche Störungen wurden jedoch dadurch nie hervorgerufen. Allerdings habe ich nie mit konzentrierten Lösungen gearbeitet, sondern immer mit Verdünnungen auf 50—120 ccm Wasser. Dadurch wird aber nach Dreyfus der angioneurötische Symptomenkomplex vermieden. Die durch ungeschickte Silbersalvarsanapplikation erzeugten Infiltrate sind sicher nicht minder schmerzhaft, beträchtlich und andauernd als die nach Neosalvarsan und Salvarsannatrium entstehenden. Ich hatte das auch vorausgesehen; denn auch Kollargol erzeugt die gleichen unangenehmen Infiltrate. Es ist aber zu erwarten, daß ein aus dem infiltraterzeugenden Salvarsannatrium und dem ebenfalls infiltratbedingenden kolloidalen Silber zusammengesetztes Präparat diese Eigenschaft zum mindesten im gleichen, wahrscheinlich aber im potenzierten Grade besitzt. Irgendwelche Schädigungen des Nervensystems (Neurotropie) wurden nie gesehen. Das Präparat ist also innerhalb gewisser Grenzen, welche sich mit den Grenzen des therapeutischen Spielraums decken, ein ganz ungefährliches Mittel. Immerhin könnte es auch hier gelegentlich einmal zu einem Unglücksfall kommen. Die Forderung Gennerichs, daß tödliche Intoxikationen trotz aller unvorhergesehenen Ueberempfindlichkeit des Patienten vermieden werden müssen, ist vielleicht leichter erhoben als erfüllt. Denn wir sehen Todesfälle auch nach kleinen Brom- und Joddosen, nach Borsalbenreibungen u. ä. Im allgemeinen gilt jedoch der Satz: Das Mittel ist ungefährlich. Auch bei langdauernder Anwendung

habe ich nichts Nachteiliges gesehen. Ich halte z. B. drei Tabiker seit einem halben Jahre unter beständiger Silbersalvarsankur. Sie bekamen zwei Monate lang alle acht Tage 0,3, jetzt bekommen sie seit weiteren vier Monaten allwöchentlich 0,1.

Sellei hat auch günstige Wirkung auf Stomatitis und Gingivitis gesehen. Ich konnte mich hiervon nicht überzeugen, habe im Gegenteil einmal bei einer Quecksilberstomatitis schwere Steigerung nach 0,3 Silbersalvarsan beobachtet. Trotzdem dürften die Beobachtungen von Sellei nachprüfenswert sein. Denn ich habe im Verein mit Dr. Hettersdorf, Krafft und Farrenkopf wiederholt beobachtet, wie merkurielle Stomatiden sich unter endovenöser Kollargolapplikation ziemlich rasch zurückgebildet haben. Im Anschluß an die Injektion des Kollargols tritt meist sofort ein in der Regel nicht sehr bedeutender Zahnschmerz auf, der aber bald wieder schwindet. Vielfach geht der durch die Stomatitis bedingte Schmerz schon am nächsten Tage zurück. Der Schluß auf das silberhaltige Silbersalvarsan ergibt sich da von selbst.

Schlußsätze. 1. Das Silbersalvarsannatrium gestattet schon mit kleineren Dosen dieselbe Wirkung zu erzielen, wie Altsalvarsan mit höheren Dosen. Diese tritt ebenso rasch ein. Sie zeigt sich in dem rapiden Rückgang der syphilitischen Krankheitszeichen (Haut- und Schleimhauteffloreszenzen, Nervensymptome und Serumreaktion) und dem Verschwinden der Spirochäten. Die erforderliche Einzeldosis ist 0,2 bis 0,3. Die Dosis 0,1 kommt mehr zum Beginn der Kur, um Jarisch-Herxheimersche Reaktion zu vermeiden, wenn nicht mit Silber oder Quecksilber vorbehandelt ist, und bei den lange protrahierten Behandlungen der Nervensyphilis in Frage. Die Gesamtdosis würde vielleicht mit Vorteil höher zu wählen sein, als sie in dem vorstehenden Bericht meistens angegeben ist. Jedenfalls ist dies notwendig, wenn man ausschließlich mit Silbersalvarsan, nicht in Verbindung mit Quecksilber behandelt. Der Vorschlag von Kollé, bei Mißerfolg auf 15 und mehr Injektionen hinaufzugehen, ist bei der Wirksamkeit und relativen Ungefährlichkeit des Mittels empfehlenswert.

2. Hinsichtlich der Gefahrlosigkeit des neuen Mittels entspricht dasselbe allen billigen Anforderungen. Was im Tierexperiment ausprobiert ist, hat die klinische Beobachtung bestätigt. Kleine Störungen, welche nach Injektionen auftreten, erheben sich nicht über die Höhe von Störungen, wie wir sie nach Injektionen von artfremden Stoffen beobachten. Der angioneurotische Symptomenkomplex läßt sich bei entsprechender Verdünnung der Lösungen auf 50 bis 120 ccm fast vollständig vermeiden. Die Zersetzung des Präparates geht so langsam vor sich, daß Lösungen, welche eine halbe Stunde alt sind, noch unbedenklich injiziert werden können. Die Injektionen können ohne Schaden sechs Monate, vielleicht länger fortgesetzt werden. Die Bekömmlichkeit bleibt die gleiche, ob man nach Scholtz rasch hintereinander mehrere Injektionen gibt oder ob man in vier- oder achttägigen Pausen injiziert; die Wirkung scheint aber bei den beiden ersten Verfahren intensiver zu sein. Schon verdorbener Ampulleninhalt löst sich nicht mehr durchsichtig ichthyolbraun, sondern trüb und schwarzbraun. Die gleichzeitige Anwendung von Silbersalvarsan und Quecksilber ist nicht ratsam.

3. Die intensivere Wirkung des Präparates ist auf den Silbergehalt zurückzuführen. Denn kolloidales Silber bewirkt für sich allein Rückgang der Syphiliserscheinungen. Vielleicht ist wegen des Silbergehaltes auch eine längere Dauerwirkung zu erwarten.