No. 22.

Berlin, den 30. Mai 1907.

33. Jahrgang.

Aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt und der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Berlin.

Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis.¹⁾

Von P. Uhlenhuth, E. Hoffmann und K. Roscher.

Nachdem von einer Reihe von Autoren die Wirkung des Atoxyls auf verschiedene Trypanosomenarten, besonders die Erreger der Schlafkrankheit und der Dourine festgestellt worden war, hat der eine²⁾ von uns in Gemeinschaft mit Gross und Bickel zuerst Versuche darüber angestellt, ob dies Mittel auch gegen pathogene Spirochäten, deren nahe Beziehungen zu den Trypanosomen durch Schaudinn aufgedeckt worden sind, einen heilenden und schützenden Einfluß auszuüben vermag. Die Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf den Erreger der Hühnerspirillose und ließen eine eklatante Wirkung des Atoxyls erkennen, indem nach Einspritzung hinlänglicher Dosen die Spirochäten nicht nur aus der Blutbahn bereits erkrankter Tiere verschwanden, sondern frühzeitige Atoxylinjektionen bei infizierten Hühnern auch den Ausbruch der Krankheit zu verhüten vermochten. Auf Grund dieser Beobachtungen gab Uhlenhuth dann als erster die Anregung, das Atoxyl zur Behandlung der Syphilis zu versuchen, und teilte bereits am 24. Januar in der oben zitierten Arbeit mit, daß „einschlägige Versuche, deren positiver Ausfall für die Bekämpfung dieser Krankheit von praktischer Bedeutung sein würde“, im Gange seien. Diese Untersuchungen sind schon im Dezember 1906 von uns gemeinsam begonnen und bis jetzt fortgesetzt worden.

Da wir in dem seit Jahrhunderten erprobten Quecksilber ein spezifisch wirksames Heilmittel gegen die Syphilis besitzen, schien es uns nicht erlaubt, sofort mit therapeutischen Versuchen an syphilitisch erkrankten Menschen zu beginnen, vielmehr hielten wir uns für verpflichtet, zuerst im Tierversuch die Frage zu entscheiden, ob dem Atoxyl überhaupt ein nachweisbarer Einfluß auf den syphilitischen Krankheitsprozeß zukommt; nur wenn dieser Nachweis sich mit einiger Wahr-

scheinlichkeit führen ließ, glaubten wir berechtigt zu sein, an Stelle der altbewährten Quecksilbertherapie, deren Unterlassung für die Kranken gewiß nicht als gleichgültig betrachtet werden kann, ein neues Mittel versuchsweise verwenden zu dürfen.

I. Ergebnisse der Tierexperimente.

Die Tierversuche, an welchen sich auch die Herren Löhe und Weidanz beteiligt haben, wurden zunächst an Affen (*Cercopithecus fuliginosus* und vereinzelt auch *Macacus rhesus*) angestellt.

Bei fünf Tieren mit mehr oder weniger starker Impfsyphilis der Augenbrauen und Lider wurden durchschnittlich alle zwei bis drei Tage intramuskuläre Injektionen von anfänglich 0,05, gewöhnlich aber 0,1 Atoxyl (= 0,25 bzw. 0,5 ccm einer 20%igen Lösung) verabreicht und zweimal ein auffallend schneller Rückgang bereits nach der zweiten Einspritzung, zweimal deutliche Rückbildung nach etwa vier bis fünf Spritzen und einmal langsames Abklingen der zunächst noch etwas zunehmenden Krankheitserscheinungen erst nach der siebenten Injektion (anfangs nur 0,05) notiert; während es sich bei den ersten vier Affen nur um papulöse Infiltrate (drei frische Fälle und ein Spätrezidiv) handelte, lag bei dem zuletzt genannten Tier eine ganz ungewöhnlich schwere Form (dauernd [seit sechs Monaten] rezidivierende, ulceröse Syphilide der weiteren Umgebung beider Augen) vor¹⁾; in diesem Fall war im Gegensatz zu den übrigen der Erfolg nur ein vorübergehender, da 5 Wochen nach Aussetzen der mehrfach unterbrochenen Atoxylinjektion (vom 22. Dezember 1906 bis 23. Februar 1907 im ganzen nur 0,9 in 12 Injektionen) bei dem sehr heruntergekommenen Tier, welches am 16. April starb, wiederum eine spezifische Ulceration entstand.

Wenn diese Versuche auch die Wirkung des Atoxyls bei einer alle zwei bis drei Tage wiederholten Dosis von 0,1 zu beweisen scheinen und jedenfalls geeignet waren, uns zu Heilversuchen am Menschen zu ermutigen, so sind sie doch unserer Ansicht nach noch nicht ausreichend, um schon jetzt ein endgültiges Urteil über die Heilwirkung des Atoxyls auf die Affensyphilis zu gestatten; dazu ist einmal ihre Zahl zu gering, ferner aber der Verlauf der Affensyphilis zu schwankend, da auch spontan mitunter ziemlich schneller Rückgang erfolgen kann.

Auf Grund der Erfahrung, daß dem Atoxyl bei der in viel-

¹⁾ Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden in Kürze am 15. Mai in der Berliner medizinischen Gesellschaft von Uhlenhuth und Hoffmann mitgeteilt; eine genauere Darstellung mit Demonstration der bemerkenswertesten Kranken (Syphilis ulcerosa praecox) geschah am folgenden Tage in der Berliner ophthalmologischen Gesellschaft durch Hoffmann. — ²⁾ Uhlenhuth, Gross und Bickel, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Diese Wochenschrift 1907, No. 4, S. 129.

¹⁾ Dies auch ein Leukoderm zeigende Tier ist am 21. März 1907 von Herrn Oberarzt Löhe, unter Erwähnung des Erfolges der Atoxylinjektion, in der militärärztlichen Gesellschaft auf meine Veranlassung demonstriert worden.

facher Hinsicht der Syphilis ähnelnden Dourine der Kaninchen eine schützende Wirkung zukommt (Uhlenhuth), haben wir ferner eine Anzahl von Versuchen zur Feststellung einer etwaigen präventiven Wirkung angestellt. Zu diesem Zweck erhielten bisher zwölf Affen unmittelbar nach der Impfung (tiefe Taschen an den obern Lidern!) 0,05 bis 0,1 Atoxyl und wurden wochenlang mit gleichen Dosen (meist 0,1 alle zwei bis drei Tage) weiter behandelt; während vier Tiere frühzeitig starben, sind acht genügend lange am Leben geblieben; bei keinem dieser Tiere konnte bisher ein deutlich erkennbarer Impfeffekt konstatiert werden. Aber auch hier liegt es uns fern, aus diesem bemerkenswerten Ergebnis schon jetzt einen bestimmten Schluß zu ziehen, da mitunter der Erfolg der Impfung erst sehr spät sichtbar wird und zuweilen überhaupt ausbleiben kann; von den bei einigen dieser Versuche angestellten Kontrollen blieben denn auch einzelne bisher ohne Erfolg.

Bei diesen durch die große Hinfälligkeit der Affen in unserm Klima schon erschwerten Experimenten fiel es uns auf, daß Einzeldosen von 0,08 bis 0,1 Atoxyl bei längerer Anwendung den Gesundheitszustand der Tiere nicht selten ungünstig zu beeinflussen, ja bisweilen ihren schnellen Tod zu verursachen schienen. Aus diesem Grunde haben wir nun auch bei Kaninchen, welche große Atoxylmengen (0,15 pro dosi) gut vertragen, eine Reihe von Versuchen begonnen. Zur Infektion benutzten wir ein uns freundlichst von Herrn Bertarelli (Turin) zur Verfügung gestelltes, durch zehn bzw. elf Kaninchenpassagen fortgezuchtetes Virus¹⁾, welches nach den Erfahrungen dieses Autors bei Impfung in die vordere Kammer sicherer haftet als menschliches Material.

Ueber das Ergebnis dieser Versuche, von welchen wir einwandfreiere Resultate erhoffen, werden wir erst später berichten können.

II. Therapeutische Erfahrungen am Menschen.

Nachdem der Erfolg unserer ersten Experimente ermutigend gewesen war, haben wir (Hoffmann und Roscher) unter steter Aufsicht des Herrn Geheimrat Lesser in vorsichtiger Weise begonnen, auch am Menschen die Wirkung des Atoxyls zu erproben.

Es wurden zunächst zwei Syphiliskranke kurz vor Ausbruch der Allgemeinerscheinungen mit der bisher üblichen Dosis einer 20%igen Lösung behandelt; der eine erhielt vom 2. bis 16. Januar 1907 in sieben Einspritzungen 1,0, der zweite vom 5. bis 15. Januar in fünf Injektionen 0,64 Atoxyl. In beiden Fällen kam bald nach der ersten Spritze ein spezifisches Exanthem zum Vorschein, welches trotz weiterer Injektionen bestehen blieb, während es nach Uebergang zur Sublimatspritze prompt verschwand.

Nach diesen Erfahrungen²⁾ glaubten wir, die therapeutischen Versuche beim Menschen einstweilen einstellen zu sollen, bis wir die Wirkung des Mittels im Tierexperiment noch genauer geprüft hätten. Da erschienen die Aufsehen erregenden Mitteilungen von P. Salmon³⁾, wonach Atoxyl in großen Dosen „vollständige Heilung“ der Syphilis bewirken sollte. Diese Angaben veranlaßten uns, die vorläufig unterbrochenen Versuche wieder aufzunehmen, um so mehr, als nach den Erfahrungen Uhlenhuths bei der Dourine der ganz verschiedene Erfolg kleiner und großer Dosen sehr wohl möglich erschien. Es wurde nun eine Reihe von Patienten, welche wegen teils schwer zu beeinflussender, teils sehr deutlicher Erkrankungs-

formen besonders geeignet waren, behandelt; das Ergebnis ist im folgenden kurz angeführt.

Fall 1. 20jähriger Mann mit Primäraffekt im Sulcus coronarius und indolenten Drüsenschwellungen erhielt am 10. April 0,1, vom 12. bis 28. April jeden 2. Tag 0,2, im ganzen zunächst 1,9 Atoxyl. 14. April. Primäraffekt unverändert, Auftreten von Roseola am Rumpf. 20. April. Roseola deutlicher und zahlreicher, Mattigkeit, Kopfschmerzen. 22. April. Roseola weiter vermehrt, Vorhaut stärker geschwollen, Phimose. 23. April. Auftreten weiterer roter Flecken auch auf den Extremitäten. 27. April. Während das Exanthem auf dem Rumpf etwas blasser erscheint, treten besonders an den oberen Extremitäten weitere Roseolen auf. 29. April. Zwischen den abgeblaßten, aber noch deutlich vorhandenen makulösen Effloreszenzen entstehen jetzt auch zahlreiche Papeln. Patient erhielt nun große Dosen, und zwar vom 30. April bis 12. Mai, also in 13 Tagen, sieben Injektionen zu 0,5 = 3,5 Atoxyl. 5. Mai. Exanthem fast geschwunden. 8. Mai. Vorhaut reponibel, Primäraffekt nur noch bohngroß. 10. Mai. Ausschlag geschwunden. 12. Mai. Primäraffekt zurückgegangen, überhäutet. Gesamtsumme Atoxyl 5,4. Am 13. Mai frei von Symptomen entlassen.

Dieser Fall erscheint besonders interessant, weil er zeigt, daß kleine Dosen Atoxyl keinen Einfluß auf den Verlauf der Syphilis haben, während große sofort eine Wirkung erkennen ließen.

Fall 2. 26jähriger Mann. Infektion vor $\frac{3}{4}$ Jahren. September 1906 40 Inunctionen. Januar 1907 Schluckbeschwerden. Ununterbrochene Hg-Kur bis zur Aufnahme, 30 Einreibungen, 8 Spritzen eines unlöslichen, 10 eines löslichen Hg-Präparates, Mergal, Jodkali. Während dieser Kur Auftreten papulo-ulceröser Effloreszenzen am Kinn, an der Stirn, von Geschwüren am linken Arm. Bei der Aufnahme bestanden zahlreiche Geschwüre auf dem Kopf, 1 im Nacken (1,5 cm im Durchmesser), 7 am linken Ellbogen, das größte 2,5:3,0 cm groß. Ferner tuberosöse Syphilide auf der Stirn, an der Backe, am Kinn. Angina specifica. Vom 28. April bis 18. Mai (9 Injektionen) 4,1 Atoxyl. (Vom 4.—7. Mai mußten wegen einer interkurrenten Angina lacunaris die Einspritzungen ausgesetzt werden). 18. Mai. Ulcera vernarbt, Papeln nur noch als kaum infiltrierte, braune Flecke sichtbar.

Auch dieser Fall muß hervorgehoben werden, weil die Erscheinungen der Syphilis durch die recht intensive vorausgegangene (zuletzt kombinierte) Quecksilberkur nicht zur Rückbildung gebracht waren, dagegen auf Atoxyl schnell reagierten.

Fall 3. 20jähriger Mann. Tripper; seit drei Wochen Ausschlag. Primäraffekt der Harnröhrenmündung, makulo-papulöses, dichtes Exanthem, Papeln an den Genitalien. Vom 30. April bis 17. Mai (10 Injektionen) 4,7 Atoxyl. Exanthem blaßt schnell ab; am 17. Mai am Rumpf nur noch bräunliche Pigmentierungen, teilweise schuppend, als Reste des Exanthems. Primäraffekt bei fortbestehender Gonorrhoe schon 16. Mai fest vernarbt und nicht wesentlich infiltrierte.

Fall 4. 26jähriger Mann. Infektion Oktober 1906, Februar-März 30 Inunctionen, dann Jodkali; nur vorübergehende Besserung, nach dem Aussetzen wieder Verschlimmerung der Erscheinungen. Auf Nase und Oberlippe 6 framboesiforme, derb infiltrierte, bis 2,5 cm im Durchmesser große, gut 3 mm erhabene Wucherungen, von dicken Borken bedeckt. Am rechten Unterschenkel papulopustulöser Ausschlag. Plaques auf Lippen und Zunge. Vom 30. April bis 16. Mai (8 Injektionen) 4,0 Atoxyl, außerdem Lokalbehandlung der größten Effloreszenzen mit 10%iger Atoxyl-Lösung. Am 6. und 7. Mai, sowie am 9. und 10. Mai heftige kolikartige Schmerzen, mehrmals Erbrechen, Schlaf- und Appetitlosigkeit, allgemeines Unbehagen, Erscheinungen, welche aber innerhalb von 24—36 Stunden wieder nachließen, während die Appetitlosigkeit länger bestand. Am 16. Mai Pusteln an den Unterschenkeln vernarbt, framboesiforme Syphilide bedeutend verkleinert und kaum noch erhaben.

In diesem gegen Hg recht hartnäckigen Falle war neben der Allgemeinwirkung auch der Einfluß der lokalen Atoxylbehandlung augenfällig, da die gepinselten größten Wucherungen eher verheilte waren als die örtlich nur indifferent behandelten.

Fall 5. 18jähriger Mann. Als Kind Masern, sonst nicht krank. Angeblich nie Nierenentzündung. 14 Tage vor der Aufnahme Exanthem. Primäraffekt am inneren Präputialblatt, makulo-papulöses Exanthem, nässende Papeln an Genitalien und Anus, Impetigo capitis, Plaques allenthalben im Munde. Vom 30. April bis 3. Mai (vier Injektionen) 1,7 Atoxyl. Am 4. Mai Albuminurie ($\frac{1}{2}$ % Esbach), granuliert Zylinder, rote und weiße Blutkörperchen. Albuminurie war am 8. geschwunden, kehrte aber am 10. Mai nach einer nochmaligen Injektion wieder und besteht noch fort (18. 5.).

¹⁾ Daß in der Cornea solcher Tiere wirklich lebende und gut bewegliche Spir. pallidae vorhanden sind, konnten Hoffmann und Beer bei einem Kaninchen elfter Passage mittels Dunkel-feldbeleuchtung nachweisen.

²⁾ Herr Professor Lassar trug in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 13. Februar 1907 vor, daß er, angeregt durch die Berichte Kochs „bei einer großen Reihe von syphilitischen Patienten im ganzen mehrere Hundert von Injektionen mit Atoxyl . . . mit einem vollständig negativen Resultat“ vorgenommen habe, und schrieb noch in No. 16 der Berliner klinischen Wochenschrift vom 22. April 1907: „Einstweilen hilft Atoxyl gegen Syphilis nichts.“ Bald darauf (Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 15. Mai) berichtete er unter Demonstration mehrerer Fälle von frischer Syphilis, daß er sich nun von der Wirkung größerer Dosen überzeugt hätte; allerdings wurden seine Fälle von Blaschko nicht für hinlänglich beweisend gehalten. (Vgl. S. 905.)

³⁾ Comptes rendus des séances de la Société de Biologie vom 16. März und 13. April 1907.

Exanthem zurückgegangen, aber noch schuppig und leicht infiltriert. Schleimhauterscheinungen noch angedeutet.

Bemerkenswert ist, daß die durch das Atoxyl bedingte Albuminurie sich bei dem Patienten durch keine subjektiven Beschwerden anzeigte und, wenn nicht täglich genaue Urinuntersuchungen gemacht worden wären, der Beobachtung entgangen wäre.

Fall 6. 30-jähriger Mann. Infektion September 05. November 06 Schmierkur, Juni 06 Rezidiv. Während der sehr unregelmäßig durchgeführten Hg-Kur (ca. 30 Inunctionen von Juli bis November 06) Auftreten einer Anzahl bis handtellergrößer Geschwüre an den unteren Extremitäten, die aber bei Fortsetzung der Kur verheilten. Seit Ende Februar 07 neue Geschwüre, im März nur drei Inunctionen. Auf der Oberlippe ein markstückgroßes, tiefes, ulceriertes Gummi. Ueber den Schulterblättern je ein 2:3 cm bzw. 2,75:4 cm großes, gleiches Geschwür. Auf der linken Seite des Rückens ein 11:10 cm großes, im Zentrum in einem Umfange von 7:6 cm vernarbtes, bis $\frac{1}{2}$ cm tiefes Geschwür. An allen sehr starke Infiltration des steil abfallenden Randes. Periostitische Auftreibungen an der Stirn und der linken Tibia. Vom 30. April bis 16. Mai (9 Injektionen) 4,4 Atoxyl. Am 14. Mai ist das große Ulcus fest vernarbt. Am 18. Mai sind auch die kleinen Geschwüre am Rücken annähernd vernarbt, das auf der Oberlippe ist in Heilung begriffen, besonders seitdem vom 15. Mai ab auch lokale Atoxylpinselung geschieht. Periostitische Auftreibungen an der Stirn ossifiziert, nicht mehr schmerzhaft, Periostitis der Tibia gebessert, teigige Schwellung geschwunden, an deren Stelle eine harte, höckerige, 2:0,5 cm große Auftreibung, die bei Druck noch etwas empfindlich ist. Vom 9. bis 13. Mai mußte wegen Diarrhoe (ohne wesentliche subjektive Beschwerden) die Atoxylbehandlung ausgesetzt werden.

Die Heilung des oben geschilderten großen Geschwürs am Rücken, welches lokal nur mit Umschlägen von Liquor Alum. acet. behandelt worden ist, erschien allen, die den Fall gesehen haben, ganz besonders eklatant.

Fall 7. 25-jähriger Mann. Infektion November 1906. Januar bis 24. April dieses Jahres 15 bis 20 Sublimatdoppelspritzen in unregelmäßigen Pausen. Gegen Ende der Behandlung Auftreten von Schleimhautpapeln. Auf der Zunge, den Lippen und der Wangenschleimhaut sowie den Tonsillen zahlreiche, deutlich elevierte, grauweiße Papeln. Vom 2.—10. Mai (sechs Injektionen) 2,7 Atoxyl. Am 11. Mai nachts heftige kolikartige Schmerzen. Schlaflosigkeit. Danach bis zum 16. Mai andauernd große Abgeschlagenheit, starkes Schwindelgefühl. Am 11. Mai waren bis auf je eine etwa linsengroße Plaque an der Unterlippe und der Zunge die Erscheinungen geschwunden. Vom 11. bis 16. Mai Chromsäure-, von da an lokale Atoxylpinselung. Patient steht seit 13. Mai in ambulatorischer Behandlung. Am 18. 5. nochmals 0,5 Atoxyl; völlige Heilung bisher nicht erzielt.

Fall 8. 24-jähriger Mann. Infektion Januar 1906. April bis März 1906 Spritzkur mit unlöslichem Hg-Präparat. Seit Mitte Februar 1907 Halsbeschwerden. Auf der Wangenschleimhaut und im Kieferwinkel je ein etwa zehnpfennigstückgroßes, stark erhabenes, erodiertes Infiltrat. Die ganze linke Seite des Rachens, von der Zungenwurzel bis 1 cm auf den weichen Gaumen und nach rechts bis zur Mitte der Uvula reichend, von einem derben, deutlich elevierten, im Zentrum etwas ulcerierten Infiltrat eingenommen. Außerdem großfleckige Roseola und annuläres, papulöses Syphilid am Halse. Vom 2. bis 19. Mai (neun Injektionen) 4,5 Atoxyl. 4. Mai: Roseola geschwunden. 11. Mai: Kolikartige heftige Leibesbeschwerden, Schlaflosigkeit. Annuläres Exanthem resorbiert. Auch die Schleimhauterscheinungen zeigen Verkleinerung vom Rande her, aber verhältnismäßig langsam. Unter Chromsäure, später Atoxylpinselungen, sind auch sie am 19. Mai bis auf eine erbsengroße graue Stelle an der linken Tonsille geschwunden.

Fall 9. 21-jähriger Mann. Tripper. Seit Ende März Geschwür am Glied. Frische, mäßig dicht stehende, ziemlich großfleckige Roseola. Am Dorsum penis ein 4,0:0,5 cm großes, besonders am rechten Rande infiltriertes, quergestelltes Geschwür. Linkseitiger Lungenspitzenkatarrh. Vom 3. bis 17. Mai (sieben Injektionen) = 3,5 Atoxyl. 4. Mai: Zunahme der Roseola, Kopfschmerzen. 10. Mai: Roseola restlos geschwunden. Am 15. und 16. Mai kolikartige Schmerzen in der Nabelgegend, die durch Opium schnell gebessert werden. Vom Primäraffekt besteht noch eine schmale, ca. 1 cm lange, sich überhäutende, oberflächliche Wunde.

Fall 10. 30-jähriger Mann. Seit drei Wochen Exanthem. Phimose, daneben Roseola groß- und kleinpapulo-squamöses bzw. krustöses, dichtstehendes Exanthem, nässende Papeln an den Genitalien, Impetigo capitis, Plaques auf Lippen, Wangenschleimhaut und Zahnfleisch. Vom 5. bis 14. Mai (vier Injektionen) 2,0 Atoxyl. 10. Mai: Vorhaut reponibel: Sklerose auf der rechten Seite des Sulcus coronarius,

0,5 cm breit, fast die ganze rechte Seite einnehmend. 16. Mai: Patient wünscht seine Entlassung; Roseola und kleine Papeln als braune Flecke noch angedeutet. Große Papeln, besonders die krustösen noch infiltriert, ohne Borken. Papeln auf dem Kopf trocken, Schleimhauterscheinungen noch nicht völlig abgeheilt. Sklerose bis auf eine etwa mandelgroße, wenig infiltrierte, zentral erodierte Stelle zurückgegangen.

Fall 11. 36-jähriger Mann. Infektion vor zehn Jahren. Seit mehr als einem Jahr sehr hartnäckiges, tuberöses Syphilid des Nackens und der Kopfhaut, das sich gegen Hg-Injektionen anderer Art refraktär erwies und auch auf zwei starke Kalomelkuren ($6\frac{1}{2}$ bzw. 5 Injektionen zu 0,1) nur teilweise zurückging, um jedesmal schnell zu rezidivieren. Bisher vom 6.—16. Mai fünf Atoxyleinspritzungen zu 0,5 und 0,6 (letzte beiden) subcutan, da die Glutaeen von Infiltraten völlig durchsetzt sind. Am 16. Mai gewisser Rückgang bemerkbar; der Fall befindet sich noch in Behandlung.

Die Injektionen wurden in zehn Fällen mit einer 10 %igen, in einem mit einer 15 %igen, zwei Minuten bei 100° sterilisierten Lösung intramuskulär (außer Fall 11) in die Glutaeen vorgenommen und teils täglich, teils mit ein- und zweitägigen Intervallen wiederholt. Die Erfolge scheinen bei dem letzteren Modus die gleichen zu sein, sodaß wir jetzt zunächst alle zwei, später event. alle drei Tage zu spritzen pflegen. Ueber 0,6 pro dosi sind wir nicht hinausgegangen. Lokale Beschwerden bestanden so gut wie garnicht, nur ab und zu wurde über leichte, kurze Zeit andauernde Schmerzen geklagt.

Dagegen können wir die in den Berichten Salmons auffallendste Angabe nicht in vollem Umfange bestätigen, daß das Atoxyl, bei welchem das Auftreten schwerer und teilweise irreparabler Intoxikationserscheinungen bekannt und auch neuerdings erst wieder von Waelsch¹⁾ bei einer mit kleinen Mengen eingeleiteten Präventivbehandlung beobachtet ist, in den verwendeten hohen Dosen keine oder nur geringe passagere und nur selten bei körperlich heruntergekommenen oder kachektischen Individuen auftretende Nebenwirkungen habe. Von den behandelten elf Fällen waren, obwohl wir im allgemeinen geringere Gaben als Salmon verwendeten, nur fünf ganz frei von Nebenerscheinungen. Vier litten an kolikartigen, heftigen, mit Appetit- und Schlaflosigkeit einhergehenden Schmerzen, einer an Durchfällen, einer an Albuminurie mit Zylindern und roten und weißen Blutkörperchen im Sediment. Das Wiederauftreten der Nierenreizung bei Fortsetzung der Kur spricht für den ätiologischen Zusammenhang mit der Atoxylbehandlung. Im Uebrigen fühlten sich die Kranken, unter denen sich auch ein Phthisiker befand, aber wohl und nahmen sämtlich an Gewicht zu. Sehstörungen und Veränderungen des Augenhintergrundes wurden bei keinem unserer Kranken beobachtet. Bei der Beurteilung der von Salmon nicht genügend betonten Nebenwirkungen des Atoxyls, welche allerdings zum Teil durch Opium — wohl auch präventiv — zu beherrschen sind, darf natürlich nicht ausser acht gelassen werden, daß auch Quecksilber und Jod nicht selten unangenehme, zuweilen sogar lebensgefährliche Zufälle verursachen können.

Um ein möglichst eindeutiges Ergebnis zu bekommen, haben wir von jeder der gebräuchlichen differenten Lokalbehandlungen der Primäraffekte, Papeln, Schleimhautplaques, Ulcerationen usw. abgesehen.

Die Wirkung des Atoxyls war besonders eklatant bei den drei Fällen von Syphilis ulcerosa praecox (maligne Syphilis), wo der Rückgang der Infiltration des Geschwürsrandes, die Abflachung und die Vernarbung der Ulcerationen eben so schnell erfolgten wie bei der Kalomelbehandlung. Dies ist umsomehr beachtenswert, als sich bekanntlich gerade diese Form der Syphilis bei den meist gebräuchlichen Hg-Kuren nicht selten refraktär erweist. Auch von unseren drei Fällen scheinen zwei (No. 2 und 4) zu diesen zu gehören. Sehr gut war die Wirkung auch auf die lokal nur indifferent behandelten Primäraffekte; die Schanker überhäuteten sich verhältnismäßig schnell, die Härte verschwand.

Auch die Frühsyphilide haben auf das Mittel deutlich reagiert, jedoch will es uns scheinen, als ob hier, und zwar besonders bei den papulösen Exanthemen, die Wirkung gewöhnlich langsamer als bei Hg-Behandlung eintritt.

1) L. Waelsch, Ein Fall von Atoxylvergiftung. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 19, S. 937.

Aehnlich verhielten sich auch die Schleimhauterscheinungen, wenigstens wenn sie mit stärkerer Infiltration einhergingen. Hier wird man ohne Lokalbehandlung nicht gut auskommen. Wir haben mit Atoxylpinselung sowohl bei Schleimhautpapeln als auch bei den framboesiformen Ulcerationen¹⁾ in drei Fällen eine deutliche Wirkung zu sehen geglaubt und werden die lokale Behandlung, eventuell auch in Salbenform, fortsetzen.

Ueber weitere Untersuchungen, welche sich auf die Möglichkeit der Präventivbehandlung der Syphilis mit Atoxyl (bei gleichzeitiger lokaler Injektion unter den Primäraffekt) und die Möglichkeit der Beeinflussung der auf Quecksilber und Jod nicht mehr reagierenden parasymphilitischen Erkrankungen erstrecken, wird erst später berichtet werden können. Auch die Brauchbarkeit der Verabreichung des Mittels per os und per rectum soll nach den Erfahrungen, welche Uhlenhuth bei der Hühnerspirochäse gemacht hat, versucht werden.

Aus unseren bisherigen Erfahrungen läßt sich schließen, daß Atoxyl in genügend großen Dosen auf syphilitische Krankheitserscheinungen eine unverkennbare Wirkung besitzt, welche bei den malignen Formen besonders eklatant hervorgetreten ist.

Ueber die Dauer der Heilwirkung läßt sich zurzeit überhaupt noch nichts sagen. Bis hierüber und über die Nebenwirkungen so großer, bisher nicht gebräuchlicher Dosen ausreichende klinische Erfahrungen vorliegen, kann ein abschließendes Urteil über den Wert des Atoxyls an Stelle und neben den altbewährten Quecksilber- und Jodpräparaten nicht abgegeben werden.

Bei bestehender Idiosynkrasie gegen diese Mittel und in Fällen, welche sich gegen sie refraktär verhalten, darf es schon jetzt als ein wertvolles neues Medikament zur Bekämpfung der Syphilis betrachtet werden.

In welcher Weise die Syphilisspirochäten vom Atoxyl beeinflusst werden, läßt sich gegenwärtig noch nicht sagen. Außerhalb des Körpers vermag es nach unseren bisherigen Beobachtungen selbst in 1 % iger Lösung die Beweglichkeit der Parasiten nicht zu beeinflussen; dies Verhalten würde mit den Beobachtungen an Hühnerspirochäten und Dourinetrypanosomen (Uhlenhuth) übereinstimmen. Untersuchungen über das Verhalten der *Spirochaetae pallidae* innerhalb des Organismus während der Atoxylbehandlung sind eingeleitet; besonders interessant und wichtig dürfte es sein, seinen Einfluß auf die bei kongenitaler Syphilis nicht selten im kreisenden Blut nachweisbaren Spirochäten mittels der Dunkelfeldmethode festzustellen.²⁾

¹⁾ Nach diesen Erfahrungen bei syphilitischen framboesiformen Exanthemen scheint uns der Vorschlag berechtigt, bei der allem Anschein nach durch eine der Pallida sehr ähnliche Spirochäte verursachten Framboesia tropica Atoxyl (lokal und allgemein) zu versuchen.

²⁾ Derartige Beobachtungen über die Wirkung von Sublimat-injektionen auf im Blut kreisende *Spirochaetae pallidae* haben Beer und ich bei zwei kongenital-syphilitischen Kindern anstellen können (vgl. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 12, S. 351); in dem ersten, letal endenden Fall verschwanden die Spirochäten trotz mehrfacher Einspritzungen von 0,002 HgCl₂ nicht aus der Blutbahn, während im zweiten, günstig verlaufenden Falle nach der ersten Injektion sich nie wieder Parasiten im Blut auffinden ließen. Ob aus dem Verschwinden oder Verbleiben der *Spirochaetae pallidae* im Blut ein prognostischer Schluß erlaubt ist, können natürlich erst weitere Beobachtungen lehren.

Hoffmann.