Aus der Hautklinik der Universität in Bonn.
(Direktor: Prof. E. Hoffmann.)

Zur Wirkung reiner Silbersalvarsankuren bei frischer Syphilis und syphilitischer Nephrose.

Von Dr. E. Zurhelle.

In dem Maße, wie die Therapie magna sterilisans Ehrlichs auf chemotherapeutischem Wege sich als undurchführbar erwies, ward im Laufe der letzten Jahre, gegründet auf zahllose klinische Beobachtungen und Erwägungen und jahrhundertelange Erfahrung der Syphilisbehandlung, das System einer kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung ausgebaut.

Diese Kombination glaubte Kollé durch das Silbersalvarsan erfolgreich ersetzen zu können; als ein noch stärkeres Mittel sollte es die Kombination mit Hg-Behandlung überflüssig machen.

Bereits Ehrlich hatte uns Salvarsanpräparate in die Hand gegeben mit so starker spirochätözider Wirkung, daß nur die stellenweise unerreichbare und geschützte Lagerung der Spirochäten im Gewebe den vollen Erfolg vereiteln konnte; daher die Behandlung mittels kombinierter Kur zur besseren Beeinflussung der noch übrig gebliebenen Krankheitserreger. Konnte doch Fischl¹⁾ nach hohen Gaben Neosalvarsan (von 0,75 bzw. 0,9 in kurzen Abständen) beim Primäraffekt immer noch Spirochäten im Ausstrich, Schnitt oder Tierversuch nachweisen. Bei dem an unserer Klinik üblichen Kurmaß (Salvarsannatrium und Altsalvarsan) hatten diese Versuche allerdings stets negativen Erfolg (vgl. Habermann, Derm. Zschr. 22, H. 7).

Es mußte die Gefahr bestehen, daß diese nicht oder nur unvollkommen abgetöteten Spirochäten infolge der durch den chemotherapeutischen Erfolg beeinträchtigten natürlichen Immunitätsverhältnisse des Körpers an den versteckten Stellen erst recht sich vermehren und zu Neurorezidiven, vielleicht auch zu ungünstiger Wirkung auf das Schwinden der Wa.R. führen könnten. Das konnte auch für das in geringerer Dosis gebräuchliche Silbersalvarsan gelten, selbst wenn seine beim Kaninchen gesteigerte chemotherapeutische Wirksamkeit auch beim Menschen sich voll bewährte.

Tatsächlich sind Neurorezidive nach Silbersalvarsan nicht ganz selten beobachtet worden, und auch ein verlangsamtes Schwinden der Wa.R. ist von Kerl, Fabry, Knopf und Sinn, Schönfeld und Birnbaum angegeben worden. In der neuesten Arbeit aus der Jadassohnschen Klinik berichtet auch Wiener²⁾ über elf Fälle von Sero- bzw. Neurorezidiven. Auch Stühmer³⁾ berichtet bei 77 teils rein mit Silbersalvarsan, teils in Kombination mit Sulf. oxydat behandelten Fällen von Lues II über 24 Fälle, die am Schluß der Kur noch stark positiv, 16 Fälle, die noch schwach positiv reagierten, denen sich mehrere Serorezidive, 5 klinische Rezidive (zum Teil mit Roseola) und 2 Neurorezidive hinzugesellten.

Immerhin sprach sich die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Dermatologen so günstig über die Wirkung der reinen Silbersalvarsantherapie aus, daß skeptischere Stimmen lange Zeit fast ganz in den Hintergrund traten.

Ohgleich die Beurteilung an unserer Klinik, wie aus den Arbeiten von Sinn und Knopf hervorgeht, sehr zurückhaltend war, habe ich Versuche mit reiner Silbersalvarsantherapie, speziell auch auf die guten Erfahrungen Galewskys hin, fortgesetzt. Die Dosierung war entsprechend Galewsky äußerst vorsichtig. Jedoch erwies es sich nicht als notwendig, unter die Dosis von 0,1 (oder 0,15) zu Beginn hinunterzugehen. Irgendwelche Schädigungen wurden auch dabei nicht beobachtet; andererseits wurde eine exzitierende, die Spirochaete pallida mobilisierende Wirkung eher vermieden.

Zu Neurorezidiven kam es bei den neuerdings in Behandlung genommenen Patienten nicht, demgegenüber konnte ich die Klagen über schlechte Beeinflussung der Wa.R. ergänzen.

Als Beleg dienen folgende Krankengeschichten:

Fall 1. P. S., 47jähriger, verheirateter Mann. Aufnahme 20. IV. 1920. L. C. extra muros Sommer 1918. Einige Wochen später Geschwüre auf der Bauchhaut, drei Finger breit oberhalb des Gliedansatzes. September 1919 Drüsenschwellung in rechter Leiste, gleichzeitig kleines Geschwür am Glied und Vorhautverengung. Damals ca. drei Wochen lang auswärts mit (Hg-)Injektionen in die Glutäen behandelt. Diagnose: Lues II (Papeln am After, an der Vorhaut und Eichel, Plaques muqueuses der Unterlippe, Scleradenitis multiplex). Behandlung: 20. IV. I. Silbersalvarsannatriuminjektion 0,1; 23. IV. II. S.S. 0,15; 26. IV. III. S.S. 0,2; 29. IV. IV. S.S. 0,25; weiter in dreitägigen Abständen je 0,25. Wa.R. am 28. V. (bei XII. Inj.) noch 3—4, nach 2,45 S.S. innerhalb von 35 Tagen.

Fall 2. C. B., 21jähriger Mann. L. C. November oder Dezember 1918. Aufnahme 30. III. 1920. Diagnose: Lues II (Papeln der Oberlippe unter dem linken Nasenloch, Papeln der Glans). Behandlung: 31. III. I. S.S. 0,1; 3. IV. II. S.S. 0,1; 6. IV. III. S.S. 0,15; 9. IV. IV. S.S. 0,2; 12. IV. V. S.S. 0,25; weiter in dreitägigen Abständen je 0,25. Am 4. V. 1920 Wa.R.: 4 (bei XII. S.S.-Inj.), nach 2,3 S.S. innerhalb von 32 Tagen.

Fall 3. H. K., 24jähriger Mann. Aufnahme 1. V. 1920. Patient wurde bereits im Januar 1920 wegen verhärteter Ulzeration im

¹⁾ W. kl. W. 1913 S. 1456. — ²⁾ D. m. W. 1920 S. 680. — ³⁾ M. m. W. 1920 S. 836

Sulcus coronarius von Homöopathen auf Lues behandelt (6 Injektionen in die Gesäßmuskulatur). L. C. Anfang April 1920. Diagnose: Lues II. (Makulopapulöses Exanthem, Polyskleradenitis.) Behandlung: 2. V. 1920 I. S.S. 0,1; 5. V. II. S.S. 0,1; 8. V. III. S.S. 0,2; 11. V. IV. S.S. 0,25; weiter in dreitägigen Abständen je 0,25, Wa.R. bei IX. Inj. am 28. V. noch 4, bei XI. Inj. am 3. VI. 1—2, nach 1,9 S.S. innerhalb von 29 Tagen.

Fall 4. M. S., 26jähriger Mann. Aufnahme 19. III. 1920. L. C. nicht mit Sicherheit zu eruieren. Seit 7 Wochen entzündliche Phimose und seit ungefähr derselben Zeit Ausschlag am Körper. Diagnose: Lues II. (Papulöses Exanthem, Polyskleradenitis.) Behandlung: 20. III. I. S.S. 0,05; 23. III. II. S.S. 0,1; 25. III. III. S.S. 0,15; 29. III. IV. S.S. 0,2; 1. IV. V. S.S. 0,25; weiter in dreitägigen Abständen je 0,25. Wa.R. am 24. IV. 1920 (bei XII. Inj.) noch 3—4, nach 2,1 S.S. innerhalb von 33 Tagen.

Fall 5. P. R., 19jähriger Mann. Aufnahme 19. II. 1920. L. C. 5—6 resp. 9 Wochen vor der Aufnahme, seit drei Wochen entzündliche Phimose. Diagnose: Lues II. (Roseola, Polyskleradenitis.) Behandlung: 20. II. I. S.S. 0,05; 23. II. II. S.S. 0,05; 26. II. III. S.S. 0,15; 29. II. IV. S.S. 0,2; 4. III. V. S.S. 0,25; 8. III. IV. S.S. 0,3; 11. III. VII. S.S. 0,25; 14. III. VIII. S.S. 0,25; 19. III. IX. S.S. 0,25, Wa.R. 4; 26. III. X. S.S. 0,25, Wa.R. 1—2; 30. III. XI. S.S. 0,25, Wa.R. 1—2; 6. IV. XII. S.S. 0,25 Wa.R. mit einem Extrakt 3—4, mit einem Extrakt negativ, nach 2,25 S.S. innerhalb von 39 Tagen.

Fall 6. K., 26jähriger Mann. Aufnahme 5. V. 1920. Patient bemerkte seit 5 Wochen ein Geschwür am Glied. Seit 5 Tagen Ausschlag am Körper und Rachenentzündung. Infektionsmöglichkeit in den letzten Monaten häufiger. Diagnose: Lues II. (Zwei Primäraffekte der Kranzfurche, kleinpapulöses Exanthem am ganzen Körper, Angina specifica, Polyskleradenitis.) Behandlung: 6. V. 1920 I. S.S. 0,1; 9. V. II. S.S. 0,1; 12. V. III. S.S. 0,15; 15. V. IV. S.S. 0,2; 18. V. V. S.S. 0,25; weiter in dreitägigen Abständen je S.S. 0,25. Wa.R. am 12. VI. (bei XII. Inj.) noch 2—3; am 16. VI. (bei XIII. Inj.) mit einem Extrakt 4, mit einem Extrakt negativ, nach 2,3 S.S. innerhalb von 34 Tagen.

Wenn man auch in den Fällen 1 bis 3 einwenden kann, daß es sich um länger zurückliegende Infektionen handelt, so ist dies bei den Fällen 4 bis 6 doch kaum der Fall.

Ganz abgesehen von der theoretischen Frage, wodurch denn diese hartnäckige Wa.R. erhalten bleibt, sind diese Beispiele auch von eminent praktischem Interesse.

Wenn bei Lues II nach 12 Injektionen Silbersalvarsan die Wa.R. positiv geblieben ist, beginnt die zweite oder Sicherheitskur nach 1½ bis 2 Monaten, falls die Wa.R. nicht in der Zwischenzeit nach Ablauf der ersten Kur noch negativ geworden ist, im seropositiven Stadium, kann also kaum als Sicherheitskur gerechnet, sondern muß als erste Kur eines Serorezidivs angesehen werden, der eine zweite Kur als endgültige Sicherheitskur folgen müßte. Es sei denn, daß man sich entschliesse, solange mit Silbersalvarsan über die 12. Injektion hinaus weiter zu behandeln, bis die Wa.R. negativ geworden ist.

Diese Gedankengänge veranlaßten uns, die reine Silbersalvarsantherapie bei Lues II einzuschränken. Um so mehr, als auch Bruck und Sommer¹⁾ bei 17 rein mit Silbersalvarsan behandelten Fällen von Lues II in serologischer Beziehung 10 Mißerfolge gegenüber nur 7 Erfolge zu verzeichnen hatten. Von ihren 10 als Mißerfolg bezeichneten Fällen waren 5 auch nach der Kur positiv geblieben. Auch aus der Jadassohnschen Klinik hat Wiener (l.c.) vor kurzem die reine Silbersalvarsanbehandlung in erster Linie für Lues I empfohlen. Immerhin konnte bei Lues I seropositive Loewy²⁾ aus unserer Klinik unter 14 Fällen, trotz ausgiebigster Behandlung, leider über 3 Rezidive berichten. Die Stühmersche Schlußfolgerung, daß bei Silbersalvarsanbehandlung die gleichzeitige Anwendung von Hg bei primärer Syphilis mit noch negativer Wa.R. entbehrlich sei, ist also auch nach unseren Erfahrungen auf dieses Stadium zu beschränken.

Trotzdem behielten wir die Indikation zur reinen Silbersalvarsantherapie mit Rücksicht auf den großen Vorteil einer Hg-losen Behandlung ständig im Auge und glaubten, bei syphilitischer Nephrose eine Indikation zu finden, die bisher kaum beachtet, ein gewisses Interesse beansprucht.

Veranlassung dazu bot folgender Krankheitsfall:

H. H., 70(!)jähriger Mann, wurde von der Medizinischen Klinik, wo er seit 1. V. 1920 wegen dreitägiger Pneumonie (Fieber bis 39,7°) behandelt worden war, am 11. V. 1920 in die Hautklinik verlegt wegen Lues II. Der Urin enthielt am 2. V. 5% Eiweiß, im Sediment fanden sich Leukozyten, Erythrozyten, Epithelzylinder. Wa.R. am 3. V. positiv. Blutdruck (nach Recklinghausen) am 7. V. 121/50 mm Hg, am 9. V. 134/60 mm Hg. Eiweißgehalt am 7. V.: 20%₀₀. Am 10. V. traten starke Oedeme beider Beine auf, Anasarka, Aszites (?). Die Diagnose der Medizinischen Klinik lautete: Chronische Nephritis mit luetischer (?) Nephrose. Von früheren Krankheiten wurde Lungenentzündung und Rippenfellentzündung vor 20 Jahren angegeben. Sonst will Patient nie ernstlich krank, insbesondere nie geschlechtskrank gewesen sein. L. C. angeblich: Ende März 1920. Befund am 11. V. 1920 (bei der Verlegung): Alter Mann in gutem Ernährungszustande. Starkes Oedem beider Beine, des Penis und Skrotums; Anasarka am Unterleib, in den Seiten und

am Rücken. Es besteht heute deutlich nachweisbarer Aszites. Die Stimme ist heiser. Mäßiger Husten mit wenig zähschleimig-eitrigem Auswurf. Die Lungengrenzen sind tiefstehend, wegen Anasarka nicht deutlich abgrenzbar, schlecht verschieblich. Der Klopfeschall voll. Ueberall Giemen. Der zweite Ton über der Aorta betont. Puls regelmäßig, kräftig, 80 in der Minute. Die ödematös geschwollene Vorhaut zeigt am inneren Blatt unten ein erbsengroßes Geschwür von schinkenroter Farbe mit haselnußdicker Induration in der Umgebung. Die Inguinaldrüsen sind infolge des Oedems nicht palpabel, die Maxillardrüsen beiderseits haselnußgroß, die Nuchaldrüsen erbsengroß, die Axillardrüsen von gleicher Größe, die Kubitaldrüsen sind nicht deutlich zu fühlen. Am Rumpf und an den Oberarmen eine ganz schwach ausgeprägte, mittelgroßfleckige Roseola, am Skrotum einige in Abheilung begriffene Papeln, in denen Spirochäten sich nicht mehr nachweisen ließen. Mund und After o. B. Reflexe regelrecht. Wa.R. ++++. 12. V. Urinmenge von 12 Uhr mittags des 11. V. bis heute 9 Uhr vormittags 600 ccm. Spez. Gew. 1020. Nach Esbach ca. 12%₀₀ Eiweiß. Im Urinsediment Leukozyten, Erythrozyten, Bruchstücke granulierter und hyaliner Zylinder mit einzelnen Partikelchen doppelbrechender Substanzen, vereinzelte Epithelien. Diagnose: Lues II. (Roseola, luetische Nephrose, Polyskleradenitis.) Behandlung: Zunächst reine Silbersalvarsantherapie, kochsalzarme Diät, Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr, Bettruhe. I. Inj. von Silbersalvarsannatrium 0,1, Wa.R. 4.

13. V. Urinmenge von 9 Uhr bis 9 Uhr morgens 660 ccm. Spez. Gew. 1020. Esbach 6%₀₀. Eine weitere Verfolgung der doppelbrechenden Substanzen unterblieb aus äußeren Gründen. Gegen Abend Temperatursteigerung auf 38,0. Wadenumfang 13 cm unter dem unteren Kniescheibenrande beiderseits 39,5 cm.

14. V. Urinmenge 900 ccm. Spez. Gew. 1025. Esbach 6%₀₀. 15. V. II. S.S. 0,1. Urinmenge 900 ccm. Spez. Gew. 1022. Esb. 3%₀₀. Der Wadenumfang hat beiderseits um 1½ cm abgenommen.

16. V. Urinmenge 450 ccm. Spez. Gew. 1018. Esb. 2%₀₀. Der Wadenumfang hat wieder zugenommen und beträgt heute 39 cm. Auch das Oedem des Skrotums hat sich erheblich vermehrt.

17. V. Urinmenge 2000 ccm. Spez. Gew. 1012. Esb. ¾%₀₀. 18. V. Urinmenge 2450 ccm. Spez. Gew. 1012. Esb. ¼%₀₀. III. S.S. 0,15, Wa.R. 4.

19. V. Urinmenge 2200 ccm. Spez. Gew. 1010. Esb.: Spur. Die Oedeme haben überall abgenommen, der Wadenumfang beträgt beiderseits 36 cm.

20. V. Urinmenge 2200 ccm. Spez. Gew. 1012. Esb.: Spur. 21. V. Urinmenge 2400 ccm. Spez. Gew. 1010. Esb.: Spur. IV. S.S. 0,2, Wa.R. 4.

22. V. Urinmenge 2600 ccm. Spez. Gew. 1012. Eiweiß ist nicht mehr nachzuweisen (und tritt auch in der Folge nicht mehr auf). Im Urinsediment keine pathologischen Bestandteile mehr.

23. V. V. S.S. 0,2, Wa.R. 4. 24. V. Wadenumfang rechts 35,5, links 34 cm. 25. V. Das spez. Gew. ist bis auf 1005 gesunken.

26. V. VI. S.S. 0,25, Wa.R. 4. Die Oedeme sind fast vollständig geschwunden; Wadenumfang rechts und links 33 cm. Beginn einer Schmierkur mit 2½ g.

29. V. VII. S.S. 0,25, Wa.R. 4. Patient steht stundenweise auf. 1. VI. VIII. S.S. 0,25.

4. VI. IX. S.S. 0,25, Wa.R. 4. 7. VI. X. S.S. 0,25, Wa.R. 4. Patient steht den ganzen Tag auf. 10. VI. XI. S.S. 0,25.

13. VI. XII. S.S. 0,25, Wa.R. 4. Patient besucht den Garten. 16. VI. Blutdruck (nach Recklinghausen) in Medizinischer Klinik 100/44 mm Hg.

18. VI. XIII. S.S. natrium 0,45, Wa.R. 4. 19. VI. Patient schmiert von heute ab mit 5 g täglich. 23. VI. XIV. S.S. 0,45. Wa.R. mit einem Extrakt negativ, mit einem Extrakt 2.

28. VI. XV. S.S. 0,45. Wa.R. mit einem Extrakt negativ, bei einem Extrakt leichte Hemmung. 30. VI. Wa.R. mit beiden Extrakten negativ.

2. VII. Patient wird mit der Weisung entlassen, sich nach 6 Wochen zur Sicherheitskur wieder einzufinden. Er hat im ganzen 30 Einreibungen gemacht (20 mit je 2½ g und 10 mit je 5 g).

Die Krankengeschichte ist in verschiedener Hinsicht lehrreich. Zunächst konnte durch erfolgreiche antisiphilitische Behandlung die Diagnose „chronische Nephritis mit luetischer Nephrose“ in syphilitische Nephrose verifiziert werden. Der am 9. V. 1920 festgestellte erhöhte Blutdruck dürfte deshalb weniger in dem Nierenleiden als in einer dem hohen Alter des Patienten entsprechenden Arteriosklerose und einer infolge der durchgemachten Pneumonie bestehenden Dyspnoe begründet sein. Ferner ist die geradezu glänzende Einwirkung des Silbersalvarsans auf Eiweißmenge, spezifisches Gewicht und Oedeme zahlenmäßig zu verfolgen und entspricht (wie es sich ja auch Kolle im Tierversuch als doppelt bis dreimal so wirksam als das Altsalvarsan erwiesen hatte) in seiner raschen, innerhalb von zehn Tagen zum völligen Schwinden der Eiweißausscheidung führenden Wirkung den mannigfachen Berichten über prompte Einwirkung auf frische syphilitische Erscheinungen und ihren Spirochätengehalt.

Nicht aber erstreckt sich diese gute Wirkung auf den Ablauf der Wa.R. Trotz späterer Kombination mit Hg ist die Wa.R. am 18. VI. nach 20tägiger, allerdings leichter Schmierkur (mit 2½ g täglich) und nach 12 Silbersalvarsaninjektionen bei der doch frischen

1) Derm. Zschr. 1920 S. 129. — 2) Diss. Bonn 1920.

Lues II immer noch positiv. Erst nach 3 weiteren Injektionen von je 0,45 Salvarsannatrium und verstärkter Schmierkur wurde die Wa.R. endlich negativ. Ob weitere Gaben von Silbersalvarsan allein dieselbe Wirkung gehabt hätten, muß dahingestellt bleiben. Unbestritten bleibt jedenfalls bei unserer Beobachtung die gute Einwirkung des Silbersalvarsans auf dieluetische Nephrose. Wenn auch bisher die Anwendung der kombinierten Kur in derartigen Fällen zu guten Erfolgen führte, wie Wertheim¹⁾ aus unserer Klinik bezüglich Kombination von Salvarsan mit leichter Schmierkur berichten konnte und wie in einer weiteren Dissertation demnächst für Anwendung von Salvarsannatrium mit Schmierkur nachgewiesen werden soll, und wenn auch Buschke ferner in derartigen Fällen mit kleinen Dosen Salizylquecksilber allein zum Ziele kam, so dürfte doch eine Behandlung, welche wenigstens zu Anfang den geschädigten Nierenepithelien das vielseitig als Protoplasmagift angesprochene Quecksilber nicht zumutet und eine energische, schnellwirkende spirochätotoxide Wirkung entfaltet, sicher Beachtung verdienen.

Unsere bisherigen Erfahrungen bei der Behandlung von Lues II im Verein mit den oben erwähnten Angaben der Literatur haben uns veranlaßt, speziell auch zwecks besserer Beeinflussung der Wa.R. nach dem Schwinden der Nierenerscheinungen Hg zu Hilfe zu nehmen.

Besonders bei Lues II dürften der Salvarsan- und, wie sich aus allen Veröffentlichungen immer wieder zeigt, auch der Silbersalvarsantherapie durch die von E. Hoffmann stets verfochtene kombinierte simultane Kur auf die Dauer mehr Anhänger erworben werden, als die erste Begeisterung über die reine Silbersalvarsantherapie es wohl vermag. Auch wir sehen in dem stark spirochätotoxischen Mittel des Silbersalvarsans eine wertvolle Bereicherung unseres chemotherapeutischen Schatzes; eine bisher kaum beachtete besondere Indikation zu seiner Anwendung sollte im Vorstehenden hervorgehoben werden: Auch bei Nephrose wird Silbersalvarsan gut vertragen, erweist sich als durchaus brauchbar, wenn auch die Wa.R. langsam beeinflußt wurde.