Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Bonn.
(Direktor: Prof. Dr. Erich Hoffmann.)

Weitere Erfahrungen mit Salvarsan.¹⁾

Von Prof. Erich Hoffmann und Dr. Josef Jaffé.

Das Salvarsan hat bis zu einem gewissen Grade das Schicksal anderer hervorragender neuerer Heilmittel geteilt. Der anfänglich übertriebenen Begeisterung, welche in ihm ein Mittel sah, das bei einmaliger Anwendung die Syphilis im Keime zu ersticken oder mit einem Schlage zu vernichten vermöchte und die alten, bewährten Kuren überflüssig machen sollte, ist eine Periode der Ernüchterung gefolgt, in der wieder die Kritik über das Ziel hinausschießt und in den Kreisen der praktischen Aerzte, wie wir uns bei Fortbildungskursen überzeugen konnten, Mißtrauen und zu weitgehende Zurückhaltung hervorgerufen hat.

Als Wechselmann vor einem Jahre auf dem Mikrobiologentage in Berlin seine ersten Erfolge mit dem Ehrlichschen Heilmittel demonstrierte, leitete er seine Ausführungen mit einer scharfen Kritik des Quecksilbers ein, dessen Gefahren er so stark betonte, daß der eine von uns (Hoffmann) sich in dieser fast nur aus Theoretikern bestehenden Versammlung verpflichtet fühlte, dem entgegenzutreten und seine Kritik auf das rechte Maß zurückzuführen. Auf Grund der Tatsache, daß wir im Quecksilber (und zum Teil auch im Jod) ein Mittel besitzen, das bei richtiger Anwendung und Dosierung die Syphilis außerordentlich günstig beeinflusst und in Form der längst nicht genügend geschätzten Kalomelinjektionen auch viele der sogenannten quecksilberrefraktären²⁾ Fälle zur Heilung bringt und das ferner in einer großen Prozentzahl der Fälle auch die Wassermannsche Reaktion in die negative Phase überführt, haben wir uns nicht entschließen können, bei allen unseren Kranken auf seine Anwendung zu verzichten, und nachdem wir sehr bald erkannt hatten, daß in vielen Fällen die hervorragende Wirkung des Salvarsans nur vorübergehend ist und die Wassermannsche Reaktion bei nicht ganz frischen Fällen langsam, bei Späterkrankungen oft garnicht beeinflusst wird, hat der eine von uns (Hoffmann) die kombinierte Behandlung mit Salvarsan und Quecksilber zuerst³⁾ — auch vor Neisser — empfohlen, bei vielen Patienten in systematischer Weise durchgeführt und sie speziell bei frischer Syphilis als zurzeit sicherste Abortivkur und ferner bei Spätsyphilis, wo Salvarsan die Wassermannsche Reaktion nicht oder sehr langsam zu beeinflussen pflegt, empfohlen.

Diesem Standpunkt ist nun auf der diesjährigen Versammlung südwestdeutscher Dermatologen in Frankfurt a. M.

auch Ehrlich beigetreten, nachdem von Buschke, Finger u. a. über unangenehme der Salvarsanbehandlung folgende Rezidive speziell auch an den Hirnherven, sogenannte Neurorezidive, berichtet worden war. Auch Ehrlich ist der Meinung, daß besonders die frische Infektion mit Quecksilber und Salvarsan bekämpft werden müsse, und zwar nicht nur, weil dadurch die Abortivwirkung am ehesten erzielt werden kann, sondern auch die Neurorezidive sich offenbar am sichersten vermeiden lassen.

Von einigen Autoren, so kürzlich wieder von Finger, ist gegen ein solches Vorgehen geltend gemacht worden, daß auf diese Weise ein sicheres Urteil über den Wert des neuen Heilmittels nicht zu erlangen und es vorerst nötig sei, den Einfluß des Salvarsans allein auf den Verlauf der Syphilis zu studieren. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß der Kliniker am Krankenbett in erster Linie nicht Forscher ist, sondern mit allen zu Gebote stehenden Mitteln die Heilung des Hilfe suchenden Kranken zu erstreben hat. Solange die Abortivwirkung des Salvarsans nicht zweifelsfrei erwiesen ist, haben wir uns nicht für berechtigt gehalten, bei dem größeren Teil unserer Kranken die Quecksilberbehandlung zu unterlassen, ganz abgesehen davon, daß hierdurch die Gefahr der Neurorezidive herabgesetzt zu werden scheint, ein Punkt, auf den wir später zurückkommen werden. Für denjenigen, der wie Uhlenhuth und Hoffmann in dem Salvarsan beim Tierversuch ein dem Atoxyl nahestehendes Mittel sah, lag es auch nahe, auf das neue Mittel die damals für das Atoxyl aufgestellten Indikationen zu übertragen, das ja bei Behandlung schwerer tertiärer, maligner und ganz frischer Syphilis am meisten leistete und später von Hoffmann bei solchen Fällen in Kombination mit Quecksilberkuren empfohlen wurde.

Natürlich haben wir ebenso wie alle anderen Autoren auch eine beträchtliche Anzahl von Fällen mit Salvarsan allein behandelt und auch hierbei sehr günstige Erfolge erzielt, die die aller früheren organischen Arsenpräparate weit übertreffen, und wir halten auf Grund dieser Erfahrung es für sehr wohl möglich, wenn auch bei der bisher verflossenen Zeitspanne von etwa einem Jahr gewiß noch nicht bewiesen, daß Salvarsan allein nicht nur schwere Fälle von Syphilis zur Ausheilung bringt, sondern auch bei mehrfacher Anwendung die beginnende Infektion zu kupieren vermag. Ohne auf diese von allen Seiten bestätigte außerordentlich gute klinische Wirkung des Salvarsans näher einzugehen, wollen wir doch kurz erwähnen, daß wir eine Reihe von Fällen primärer Syphilis in Beobachtung haben, bei welchen durch mehrfache Salvarsaninjektionen (meist neben Exzision des Primäraffektes) nicht nur ein Ausbleiben aller klinischen Symptome, sondern auch eine bei häufiger Prüfung stets anhaltende negative Phase der Wassermannschen Reaktion erzielt worden ist. Ja wir verfügen auch über einige Fälle frischer sekundärer Syphilis, bei denen die bereits positive Wassermannsche Reaktion in eine negative umgewandelt wurde und trotz neunmonatiger Kontrolle bisher keinerlei Rezidiv auftrat. Nach unseren Erfahrungen über die Frühbehandlung mit Queck-

¹⁾ Hoffmann, Medizinische Klinik 1910, No. 33, ferner Niederrheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, 12. Dezember 1910 und 20. Februar 1911; Heuck und Jaffé, Deutsche medizinische Wochenschrift 1911, No. 6.

²⁾ Deshalb erscheint es uns nicht richtig, in solchen Fällen ohne weiteres Hg-feste Spirochäten anzunehmen.

³⁾ Nämlich am 18. Juli 1910 in der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde. (Vgl. Medizinische Klinik 1910, No. 33.)

silber, die sich mit denen Scherbers¹⁾ decken, darf man aber aus solchen Ergebnissen zunächst keine bindenden Schlüsse ziehen, da gerade in diesen Fällen auch nach langer Latenz und viele Monate andauernder negativer Phase der Wassermannschen Reaktion sich doch noch Krankheitsercheinungen einstellen können, und zwar zum Teil in einer solchen Form, daß eine erneute Infektion in Gestalt eines Pseudoprimäraffektes²⁾ (oder einer indurierten Reizpapel) vorgetäuscht werden kann. Einige sehr schwere Fälle von Syphilis, welche durch Quecksilber nicht zur Heilung gebracht werden konnten, wie z. B. schwere Knochenerkrankungen der Nase, die sich bis an die Meningen erstreckten, Leberaffektionen u. a., haben wir durch das Ehrlichsche Heilmittel bisher dauernd günstig beeinflussen können und zum Teil schon ein Jahr lang beobachtet.

Bezüglich des Einflusses des Salvarsans auf die Wassermannsche Reaktion müssen wir auch heute noch betonen, daß hier ein scharfer Unterschied zwischen rezenter und inveterierter Syphilis gemacht werden muß, indem die Umwandlung in der Frühperiode häufig und schnell gelingt, in tertiären Fällen dagegen außerordentlich langsam, meist garnicht eintritt. In dieser Hinsicht ist nach unseren bisherigen Erfahrungen das Quecksilber dem Salvarsan überlegen, da es auch bei Spätsyphilis in wenigstens 30 % der Fälle die Wassermannsche Reaktion negativ macht.

Was die Art der Anwendung des Salvarsans anbetrifft, so haben wir bis auf vereinzelte Ausnahmen nur noch die mehrfache intravenöse Injektion gemacht und dabei 0,3 bis 0,4, selten mehr und bei schwächeren oder an Hirn-, Herz- und Gefäßsyphilis leidenden Kranken gewöhnlich 0,15–0,3 gegeben. Die von uns früher bevorzugte intramuskuläre Injektion einer leicht trüben alkalischen Lösung, mit der wir ausgezeichnete Heilresultate erzielten, haben wir fast völlig verlassen, weil sie sehr langdauernde und meist recht schmerzhaft infiltrate in den Glutäen erzeugt, denen stets eine große Nekrose im Muskel zugrunde liegt. Abszesse oder einen Durchbruch (also Nekrosen im klinischen Sinne), wie sie bei der subkutanen Einverleibung so häufig sind, haben wir aber bei unserer früher genau beschriebenen Injektionstechnik niemals erlebt.

Bei der Ausführung der Injektion folgen wir nach wie vor den Angaben Weintrauds. Wir lösen das Mittel in heißer 0,85%iger, in neuerer Zeit 0,6%iger Kochsalzlösung³⁾ in einem mit Glasperlen gefüllten Zylinder, füllen mit derselben Kochsalzlösung auf etwa 120 ccm für 0,3 Salvarsan auf und alkalisieren mit $\frac{1}{5}$ Normal-Natronlauge bis zur eben eintretenden Klärung der Flüssigkeit. Da wir beobachteten, daß die klärende Wirkung der Natronlauge erst einige Zeit nach der Vermischung eintritt, so warten wir stets die Nachlösung sorgfältig ab, um einen Ueberschuß von Alkali zu vermeiden. Zur Injektion verwenden wir den von Weintraud angegebenen Glaszylinder mit doppelt durch Glaseinsätze unterbrochenem Gummischlauch und einfache dünne Venenkanülen. Die Stauung geschieht durch Umlegen eines gewöhnlichen Gasschlauches. Mit diesem einfachen Instrumentarium gelingt die Infusion bei einiger Uebung so gut wie stets, und nur selten ist bei fetten Individuen die Freilegung der von uns bevorzugten Kubitalvene erforderlich. Auch mit der einfachen Kanüle läßt sich das Durchstoßen oder Anritzen der gegenüberliegenden Venenwand vermeiden, wenn die Kanüle so eingeführt wird, daß die Spritze nach oben und die abgeschrägte Oeffnung gegen die untere Venenwand gerichtet ist und über diese hingeleitet. Die Herstellung der zur Injektion verwandten Ingredienzien geschieht unmittelbar vor der Injektion. Die Sterilisierung der Apparate nehmen wir im Autoklaven vor, die Kanülen halten wir in absolutem Alkohol und bringen sie vor dem Gebrauch in sterile physiologische NaCl-Lösung. Bei Befolgung dieser Technik sind uns Infiltrate an der Injektionsstelle oder Phlebitiden so gut wie nie vorgekommen, und phlegmoneartige Schädigungen des Gewebes, wie sie von einigen beschrieben worden sind, haben

wir nie gesehen. Allerdings unterbrechen wir auch die Injektion sofort, wenn eine Quaddel sich bildet, der Kranke Brennen verspürt oder die Flüssigkeit nicht gut und gleichmäßig einläuft. Wir haben daher auf alle komplizierteren Apparate, die vorheriges Einlaufen von NaCl-Lösung ermöglichen, verzichtet und lassen am Schluß der Injektion vor dem Herausziehen der Kanüle etwas Blut ausfließen (das wir dann oft zur Wassermannschen Reaktion verwenden), um ein Eindringen der Injektionsflüssigkeit in den Stichkanal zu verhüten. Schließlich möchten wir hervorheben, daß wir die Injektion nur im Liegen, nicht aber, wie es nach den Angaben der Kranken anderwärts zum Teil zu geschehen scheint, im Sitzen ausführen; auch raten wir den Kranken prinzipiell zur Aufnahme in die Klinik für ein bis zwei Tage und machen sie andernfalls für unliebsame Folgen selbst verantwortlich.

Die Störungen, welche wir bei einem Teil unserer intravenös behandelten Kranken sahen, waren meist recht unbedeutend. Die Mehrzahl zeigte keine oder nur eine ganz geringfügige Temperaturerhöhung und sonst keinerlei Beschwerden. In etwas mehr als einem Drittel der Fälle setzte einige Stunden nach der Injektion leichtes Fieber ein, das meist nur kurze Zeit anhielt. In seltenen Fällen stieg die Temperatur über 39° und mitunter selbst auf 40°, und es ging mit diesem Anstieg dann ein heftiger Schüttelfrost einher. Nur ganz ausnahmsweise entstand das Fieber erst nach 24 Stunden oder hielt einen oder mehrere Tage an. Etwa ein bis zwei Stunden nach der Injektion zeigte sich bei einer Minderzahl der Kranken Uebelkeit, Neigung zu Durchfall und ein- oder mehrmaliges Erbrechen; letzteres blieb aber oft dann aus, wenn die Kranken in den ersten Stunden nach der Einspritzung keine Nahrung zu sich nahmen. In einer Reihe von Fällen machte sich eine störende Schlaflosigkeit mit mehr oder weniger erheblichen, mitunter auch einige Tage anhaltenden Kopfschmerzen und Pulsbeschleunigung bemerkbar, die besonders bei wiederholten Injektionen sich einstellten.¹⁾

Alle diese Erscheinungen machten jedoch niemals einen bedrohlichen Eindruck, und nur in ganz vereinzelten Fällen erlebten wir schwerere und ernste Störungen, welche unmittelbar im Anschluß an die Injektion, und zwar bisher nur bei Kranken, die eine wiederholte Einspritzung erhielten, hervortraten. Diese Fälle sind von einem von uns (Hoffmann) auf der Frühjahrsversammlung der rheinisch-westfälischen Dermatologen mitgeteilt worden, und es stellte sich heraus, daß auch andere Autoren, wie z. B. Leven²⁾, Meirowsky, derartige Zufälle mitunter erlebt hatten. Nach einer Mitteilung Ehrlichs hat auch Galewski über ähnliche Störungen berichtet.

Im folgenden wollen wir, da hierüber noch keine genauere Publikation vorliegt, die in Betracht kommenden Krankengeschichten mitteilen.

Fall 1. Frau H., 35 Jahre alt, kommt mit seit drei Wochen bestehenden multiplen syphilitischen Primäraffekten am Genitale in Behandlung; der Spirochätenbefund und die Wassermannsche Reaktion fielen positiv aus. Die sonst gesunde Patientin erhält am 16. Dezember 1910 0,5 Salvarsan in leicht trüber alkalischer Lösung intraglutäal und zeigt außer mäßigen Schmerzen keinerlei Störung. Am 17. Januar 1911 erhält sie nochmals 0,4 Salvarsan intravenös, und zwar als letzte von drei Kranken, für welche 1,2 des Präparates zugleich gelöst worden war, während die Alkalisierung unmittelbar vor jeder Injektion gesondert vorgenommen wurde. Alle drei Injektionen beanspruchten zusammen kaum $\frac{3}{4}$ Stunden. Während die ersten beiden Kranken außer leichter Uebelkeit keine Störungen zeigten, traten bei Frau H. kurz nach der Injektion außerordentlich heftige Kopfschmerzen auf, als ob ihr „der Kopf zerspringen“ wollte, und Augenlider und Lippen schwellen an und wurden zyanotisch. Als dann trübte sich das Bewußtsein, und der Puls wurde sehr klein und zeitweise kaum fühlbar, ohne seine Frequenz wesentlich zu verändern. Mehrfache Kampfer- und Koffeininjektionen besserten allmählich den Puls, auch die Schwellung der Augenlider und Lippen ließ wieder nach, und etwa 1½ Stunden später waren die bedrohlichen Erscheinungen vorübergegangen. Hierauf erfolgte mehrfaches heftiges Erbrechen, und in den nächsten Tagen traten von Zeit zu Zeit noch starke Kopfschmerzen auf, über welche die Kranke auch noch drei Monate später gelegentlich klagte. An den inneren Organen war keine

¹⁾ Auf diese sehr interessante Arbeit sei besonders hingewiesen. Dermatologische Zeitschrift 1911, H. 6. — ²⁾ Vgl. die Arbeit von Frieboes in der Dermatologischen Zeitschrift 1911, H. 6. — ³⁾ Einen besonders bemerkenswerten Unterschied hinsichtlich der Nebenerscheinungen haben wir dabei nicht konstatieren können.

¹⁾ Einmal haben wir auch einen Ikterus (bei gleichzeitiger Hg-Kur) beobachtet. — ²⁾ Vgl. dessen kurzen Bericht in der Medizinischen Klinik 1911, No. 22.

Schädigung nachzuweisen, und der erst am Tage nach der Injektion untersuchte Urin zeigte keine krankhaften Bestandteile.

Fall 2. Bertha E., 24 jähriges Mädchen mit Leucoderma syphiliticum und stark positiver Wassermannscher Reaktion, bisher unbehandelt und sonst gesund, erhielt am 11. Februar 1911 eine Injektion von 0,5 Salvarsan in leicht trüber, alkalischer Lösung intraglutaal, die sie, abgesehen von Schmerzen, gut vertrug. Am 20. Februar begann sie eine Hg-Kur und erhielt 24 Einreibungen zu 4 g und 2½ Hg-salicyl.-Spritzen. Da aber die Wassermannsche Reaktion nach Abschluß dieser Kur noch positiv blieb, bekam sie am 4. April nochmals eine intravenöse Injektion von 0,3 Salvarsan. Schon während des Einfließens der Lösung trat Hitzegefühl im Kopf und starke Rötung des Gesichtes auf. Auf dem Wege zu ihrem benachbarten Bett brach die Kranke dann zusammen, und es trat ein schwerer kollapsartiger Zustand ein, wobei sie apathisch auf ihrem Bett lag und eine auffallende Schwellung und zyanotische Färbung des Gesichtes, besonders aber der Augenlider und der Lippen zeigte. Der etwas verlangsamte Puls war sehr klein und mitunter nicht fühlbar. Schon jetzt wurde an den Füßen eine krampfartige Plantarflexion bemerkt; alsdann setzte ein starker Schüttelfrost ein, der fast den Eindruck klonischer Krämpfe machte, und an den Unterschenkeln erschienen mehr als fünfmarkstückgroße Erythemflecke. Nach sechs Kampferspritzen und mehreren Koffein- und Strophantin-Injektionen, künstlicher Atmung und Sauerstoffinhalationen wurde der Puls wieder besser, und die Krämpfe ließen nach. Nun erfolgte heftiges Erbrechen, das sich im Verlauf der nächsten Stunden mehrmals wiederholte. Erst nach etwa vier Stunden waren die bedrohlichen Erscheinungen vorübergegangen. Die Temperatur erhob sich nicht über die Norm, am nächsten Tage fühlte sich die Kranke noch recht matt, an den inneren Organen war aber keine Störung nachzuweisen. Im Urin fand sich zwei Stunden nach der Injektion ½ % Eiweiß, deutlich Urobilin, nach 4½ Stunden nur noch Spuren von Eiweiß und Urobilin in geringer Menge. Am nächsten Morgen war der Urin eiweißfrei, zeigte aber immer noch etwas Urobilin. Schädliche Folgen sind von diesem Anfall nicht zurückgeblieben.

Fall 3. Herr S., 21 jähriger mittelkräftiger Mann, hat sich im Oktober 1910 mit Lues infiziert und deshalb im Dezember 18 Enesolinjektionen erhalten. Er zeigt jetzt hochgradige Haut- und Schleimhautsyphilide und bekommt am 14. März, 20. März und 4. April 1911 je eine intravenöse Injektion von 0,4 Salvarsan und macht daneben eine Hg-Kur (Einreibungen) durch. Während er die beiden ersten Injektionen gut vertrug und bei der zweiten nur kleine, nach kurzer Zeit verschwindende Erythemflecke sich zeigten, wurde die dritte von außerordentlich schweren Störungen begleitet. Schon während des Einfließens der Flüssigkeit empfand der Kranke ein eigenartiges Hitzegefühl im Gesicht und Kriebeln in den Füßen, als wenn er „elektrisiert“ würde. Er konnte noch in sein benachbartes Zimmer gehen, dort fiel aber sofort auf, daß seine Augen vorquollen und sein Gesicht angeschwollen und blauerot aussah. Nachdem er sofort ins Bett gelegt worden war, traten heftige Anfälle von Atemnot auf, bei denen der Kranke das Gefühl hatte, als sei der Hals ihm zugeschnürt und als ob er ein Hindernis aushusten resp. ausspeien müßte. Die Anfälle kehrten mit Unterbrechungen von 10–15 Minuten häufig wieder, und zwar in der Weise, daß der Kranke plötzlich das Gefühl verspürte, keine Luft mehr zu bekommen, obwohl er die heftigsten Anstrengungen zum Atmen machte; dabei stand der Thorax in Inspirationsstellung und schlug der Leib in der Magengegend äußerst stark auf und nieder (Zwerchfellkrämpfe), und der Kranke brachte unter größten Anstrengungen, Husten- und Spuckbewegungen und krampfhaften Zuckungen der Gesichtsmuskulatur etwas nicht blutigen Schleim heraus. Auf der Höhe eines solchen ¾–2 Minuten dauernden Anfalles wurde der Puls frequent und recht klein, sonst aber blieb die Herzaktivität gut und kräftig. Neben den krampfhaften Zuckungen an Wangen und Lippenmuskeln (Fazialisreizung) traten tonische Krampfstände der Extremitätenmuskeln auf, bei welchen die Füße in Plantarflexion gehalten wurden. An den Fußgelenken erschienen ferner scheibenförmige Erythemflecke. Sauerstoffinhalationen, künstliche Atmung, Herzmassage auf der Höhe der Anfälle neben Koffein- und Koffeininjektionen brachten dem Kranken Erleichterung. Der letzte dieser Anfälle, welche offenbar auf Reizung der Medulla oblongata zu beziehen sind, erfolgte 2½ Stunden nach der Injektion. Schon vorher trat heftiges Erbrechen auf, und am Abend verspürte der Kranke nur noch starke Schmerzen in der Brust, Trockenheit im Halse und heftiges Durstgefühl. Bereits am nächsten Tage fühlte er sich ziemlich wohl; der Urin zeigte ebenso wie in dem vorigen Falle geringe, bald schwindende Albuminurie und deutliche Urobilinausscheidung.

Bei beiden Kranken wurde ein Aderlaß gemacht und darauf geachtet, ob eine Schädigung der roten Blutkörperchen (Autohämolyse) stattgefunden habe; eine solche konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Die beiden zuletzt beschriebenen Fälle ereigneten sich an demselben Tage, an welchem sechs Kranke hintereinander

gespritzt wurden. Von diesen zeigten alle anderen keinerlei Störungen. Natürlich lag zunächst der Gedanke nahe, daß es sich um ein verdorbenes Präparat gehandelt haben könnte. Dies ist aber mit Sicherheit auszuschließen, da bei beiden Patienten aus verschiedenen Dosen hergestellte Lösungen benutzt wurden und andere zugleich gespritzte Kranke dasselbe Präparat in gleicher Menge anstandslos vertrugen; auch ein Fehler bei der Herstellung der Lösungen ist sicher nicht vorgekommen, und ihre Temperatur betrug wie gewöhnlich zwischen 30° und 35°. Es kann also nur die Frage entstehen, ob diese Erscheinungen durch das Salvarsan selbst oder, wie Ehrlich und Wechselmann annehmen möchten, durch im destillierten Wasser vorhandene lebende oder abgetötete Pilze hervorgerufen werden. Da unser destilliertes Wasser nie lange steht und die frisch bereitete Kochsalzlösung unmittelbar vor der Injektion im Autoklaven bei über 100° sterilisiert wird, halten wir diese Deutung für unsere Fälle für nicht zutreffend. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß es sich um glücklicherweise sehr selten auftretende durch Salvarsan verursachte Intoxikationserscheinungen handelt¹⁾, und möchten nochmals betonen, daß wir unter etwa 400 intravenösen Infusionen nur drei derartige Zufälle erlebt haben. Auffallend ist, daß diese Störungen sich nie bei erstmaliger, sondern nur bei wiederholter Injektion ereigneten und zweimal bei gleichzeitiger oder eben vorausgegangener Quecksilberbehandlung auftraten. Man mußte daher daran denken, ob nicht ein Ueberempfindlichkeits-Phänomen vorlag. Nach den Erscheinungen wäre das sehr wohl möglich; andererseits haben wir bei mehreren Kranken, welche sechs bis acht intravenöse Injektionen von 0,2 erhalten haben, nie derartige Symptome gesehen.

Ferner sind unsere nach dieser Richtung hin unternommenen Tierversuche völlig negativ ausgefallen. Wir haben nämlich nicht nur das Serum von zwei dieser Kranken, sondern auch von solchen, welche nach Salvarsan Spätexantheme²⁾ bekommen hatten, Meerschweinchen eingespritzt und trotz Injektion von 5–10 ccm keine passiv übertragbare Ueberempfindlichkeit, wie sie Bruck z. B. für Antipyrin gefunden hat, feststellen können. Daher müssen wir die Frage offen lassen, wie diese von sogenannten angio-neurotischen Oedemen eingeleiteten Intoxikationen, welche bei einzelnen Individuen auch nach anderen Medikamenten (z. B. Jod) in ähnlich überraschend schneller Weise vorkommen, zu erklären sind.³⁾

Im Anschluß hieran wollen wir noch kurz auf die nach Salvarsanbehandlung auftretenden Rezidive und ihre besonderen Formen und die Indikationen, welche wir auf Grund unserer Erfahrungen gewonnen haben, eingehen. Die Zahl der von uns bei reiner Salvarsanbehandlung beobachteten Rückfälle⁴⁾ beträgt, soweit wir dies auf Grund unserer Dauerbeobachtungen bisher übersehen können, wenigstens 30 %. Während viele die gewöhnlichen Charaktere der Syphilisrezidive zeigten, haben wir auch einige Rückfälle der Frühperiode beobachtet, welche die Merkmale der Thalmannschen solitären Sekundäraffekte darboten. Sie saßen meist an den Tonsillen, einmal auch am Penis und ein andermal an der Iris, wo ein auffallend großes, sehr stürmische Entzündungserscheinungen hervorrufendes plastisches Infiltrat entstand. Stets gingen diese Symptome auf erneute Salvarsanbehandlung in Kombination mit Quecksilber oder letzteres und Jod völlig zurück, und nie konnten wir die von Bettmann so stark betonte außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen die Therapie, welche sogar zur chirurgischen Behandlung nötigte, beobachten.

Die so viel besprochenen Neurorezidive haben wir unter insgesamt 600 Fällen nur zweimal gesehen, und zwar eine einseitige Neuritis optica und eine periphere Fazialis-

¹⁾ Auch Plaut hat auf der diesjährigen Mikrobiologen-Vereinigung eine durch Bakterien oder Pilze erzeugte Eiweißvergiftung für ausgeschlossen erklärt. — ²⁾ Näheres siehe Hoffmann, Niederheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, 20. Februar 1911, Deutsche medizinische Wochenschrift 1911. — ³⁾ Die von Leven gegebene Erklärung, daß es sich um eine mechanisch bedingte akute Lymphstauung im Ductus thoracicus und Truncus jugularis handeln könne, halten wir für nicht zutreffend. — ⁴⁾ Nach einer Salvarsan- oder Salvarsan-quecksilber-Kur bleiben die Kranken meist länger rezidivfrei als nach Hg-Kuren.

lähmung. Beide gingen auf Quecksilber-Jod- oder Quecksilber-Salvarsanbehandlung völlig zurück, ohne irgendwelche Schädigungen zu hinterlassen. Die Fazialislähmung entstand nach Art einer Herxheimerschen Reaktion unmittelbar im Anschluß an eine intravenöse Injektion von 0,4 unter gleichzeitigem Einfluß einer Erkältung, sodaß der hinzugezogene Nervenarzt sogar geneigt war, sie als rheumatische aufzufassen; die Neuritis optica dagegen trat erst gut zwei Monate nach einer intraglutäalen Injektion von 0,6 Salvarsan auf. Weshalb wir die an anderen Orten häufiger beobachteten Neurorezidive so selten gesehen haben, vermögen wir nicht bestimmt zu erklären; für sehr wahrscheinlich halten wir es indessen, daß in dieser Hinsicht die von uns oft geübte Kombination des Salvarsans mit Quecksilber eine Rolle spielt.

Auf den Streit zwischen Ehrlich und Finger über die Natur dieser Neurorezidive wollen wir hier nicht näher eingehen. Wir sind überzeugt, daß es sich bei diesen ja auch früher schon bekannten Erscheinungen um wirkliche syphilitische Prozesse handelt. Die jetzt aber wohl nicht mehr zu bestreitende Häufung solcher sonst selteneren Rezidivformen an einigen Orten legt den Gedanken nahe, daß das Salvarsan bestimmte Nerven empfänglicher für die syphilitische Erkrankung macht und einen Locus minoris resistentiae schafft. Die Annahme, daß hier schon vorher ein Spirochätenherd vorhanden gewesen sei, ist sicherlich nicht abzuweisen, und vielleicht werden uns auf diese Weise Fälle, die sonst erst späte Nervenkrankungen zeigen, frühzeitig offenbar und der Therapie besser zugänglich; entstehen doch die Späterkrankungen¹⁾ höchst wahrscheinlich meist aus Herden, die in der Frühperiode angelegt werden und deren ruhende Keime erst nach langer Zeit plötzlich wieder aufflackern oder langsam chronische Veränderungen erzeugen.

Bezüglich der Indikationen des Salvarsans wollen wir hervorheben, daß wir seine Anwendung in der primären Periode und bei schweren tertiären²⁾ und malignen Fällen, zumal wenn sie durch Jod und Quecksilber schwer oder nicht beeinflussbar sind, nach wie vor in erster Linie empfehlen. Seiner ausgezeichneten Wirksamkeit halber benutzen wir es aber auch zur Behandlung der meisten anderen Fälle von Syphilis. Wie bereits früher hervorgehoben wurde, kombinieren wir es zur abortiven Behandlung der Syphilis am liebsten mit Quecksilberkuren [30–36 Inunktionen oder 10–12 Hg. salicyl.-Injektionen oder, um schnelle und dauernde Wirkung zugleich zu erreichen, Inunktionen und Hg. salicyl.-Injektionen abwechselnd³⁾] und haben bei dieser Behandlungsart am häufigsten einen langdauernden Erfolg erzielt, während uns das mit wiederholten Salvarsaneinspritzungen allein seltener gelungen ist. Diese kombinierte Behandlung empfehlen wir ferner bei Späterkrankungen, weil bei reiner Salvarsantherapie nach unseren obigen Ausführungen die Wassermannsche Reaktion selten in die negative Phase übergeführt wird. Bei besonders schweren Fällen von maligner Syphilis haben wir auch die Kombination von intravenösen Salvarsaninjektionen mit Kalomeleinspritzungen besonders bewährt gefunden und möchten sie für derartige verzweifelte Fälle empfehlen. Bei parasyphilitischen Erkrankungen haben auch wir nur vorübergehende Besserung und manchmal sogar eine Zunahme der Beschwerden und Verschlimmerung gesehen und raten hier, die Dosis mit Rücksicht auf die Möglichkeit bedrohlicher Störungen nicht größer als 0,2 zu wählen. Mit solchen kleinen Dosen haben wir auch schwere Fälle von syphilitischen Herz- und Gefäßerkrankungen behandelt und wesentlich gebessert. Auch bei syphilitischer Nephritis sahen wir einen günstigen Erfolg, während Salvarsan selbst bis auf vereinzelte und schnell vorübergehende Albuminurien keine Schädigung der Nieren verursachte.

Schließlich möchten wir noch hervorheben, daß das Salvarsan in Fällen von hochgradiger syphilitischer Ch'orose mit einem Hämoglobingehalt von nur 30 % eine außerordentlich

günstige und schnelle Wirkung entfaltete, wie es denn überhaupt von intelligenten und geistig intensiv arbeitenden Menschen, welche früher unter Quecksilberkuren schwer gelitten hatten und deprimiert waren, als außerordentlich viel angenehmer und geradezu belebend und ihre Arbeitskraft steigend öfters empfunden wurde.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat Fritz Lesser angegeben, daß ihm mit dem Salvarsan der Höchster Farbwerke die Umwandlung der Wassermannschen Reaktion nicht mehr gelinge, während er sie früher mit dem aus dem Ehrlichschen Institut stammenden, „Hyperideal“ genannten Präparat bei intramuskulärer Injektion von $6 \times 0,1$ regelmäßig erzielen konnte, und er zieht aus dem Umstand, daß Quecksilber dies besser bewirke, die „logische Schlußfolgerung“, daß Quecksilber stärker spirochaetozid wirke als Salvarsan. Ganz abgesehen davon, daß ein solcher Schluß nicht berechtigt ist, da man bei frischer menschlicher und experimenteller Syphilis diese Einwirkung auf die Spirochäten direkt prüfen kann, möchten wir hier bemerken, daß wir derartige Unterschiede nicht feststellen konnten. Freilich hatten auch wir ebenso wie manche andere mitunter den Eindruck, daß das Präparat etwas weniger energisch wirke als früher, was zum Teil darauf beruhen mag, daß die intraglutäale Einspritzung größerer Mengen doch nachhaltiger wirkt, aber bezüglich der Wassermannschen Reaktion konnten wir keinen auffallenden Unterschied zwischen unseren früheren und jetzigen Erfahrungen finden. Inzwischen hat ja nun auch Ehrlich selbst erklärt, daß die von Lesser angenommenen bedeutenden Unterschiede zwischen den früher und jetzt ausgegebenen Präparaten tatsächlich nicht bestehen.

Zusammenfassung. Das Salvarsan hat sich uns auch ferner als ausgezeichnet wirksames Antisyphiliticum bewährt und wird in Form mehrfacher intravenöser Injektionen fast stets gut vertragen. In sehr seltenen Fällen treten unmittelbar nach dem Einlauf in die Vene kollapsartige Zustände auf, die durch blaurote Färbung und Schwellung des Gesichtes, Herzschwäche Krämpfe und zum Teil auch Atemstörungen charakterisiert sind und durch Koffein- und Kampferinspritzungen und Sauerstoffinhalationen bald vorübergehen. Sie kommen nach unserer Erfahrung nur bei wiederholter Injektion vor und künden sich durch Hitzegefühl und Brennen im Gesicht meist schon während des Einlaufes der Flüssigkeit an. Wir raten daher, auf dieses Symptom zu achten und, wo es eintritt, die Injektion zu unterbrechen.

Die kombinierte (gleichzeitige) Behandlung mit Salvarsan und Quecksilber empfehlen wir auch nach unseren weiteren Erfahrungen besonders zur abortiven Therapie und Umwandlung der Wassermannschen Reaktion im Spätstadium und glauben, daß bei diesem Vorgehen auch die Zahl der Neurorezidive geringer ausfällt.

¹⁾ Vgl. Hoffmanns Broschüre „Die Aetiologie der Syphilis“. Berlin 1906. — ²⁾ Auch Lues congenita tarda.

³⁾ z. B. eine ganze Spritze (1 ccm) + 3 Inunktionen pro Woche oder $\frac{1}{2}$ Spritze + 5 Inunktionen für dieselbe Zeit. Diese Art der Kombination beider eine verschiedene Remanenz zeigender Mittel wende ich schon lange mit gutem Erfolg an. Hoffmann.