Weitere Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Chininpräparaten.

Von R. Lenzmann in Duisburg.

In No. 10 des vorigen Jahrgangs dieser Wochenschrift habe ich über Versuche berichtet, die ich mit der Anwendung intravenöser Chinininjektionen bei Syphilis angestellt hatte. Auf Grund dieser Versuche konnte ich feststellen, daß das Chinin sicherlich eine Wirkung bei Lues entfaltet, wenngleich diese Wirkung nicht in Parallele zu setzen ist mit der Quecksilberwirkung. Auf meine Empfehlung hin hat auch Napp durch Versuche an seinem Materiale meine Beobachtungen bestätigt¹⁾. Sonst haben sich nur sehr wenige Autoren mit dieser Heilmethode beschäftigt. Dies mag seinen Grund darin haben, daß man sich schwer entschließen kann, neben der altbewährten, vorzügliche Resultate liefernden Quecksilberbehandlung noch eine andere Methode zu versuchen, andererseits aber auch darin, daß man eine gewisse Scheu vor den intravenösen Injektionen hat. Um gleich den letzten Punkt vorweg zu nehmen, will ich bemerken, daß ich unter Hunderten von intravenösen Chinininjektionen niemals einen ersten Zufall erlebt habe. Es ist allerdings dabei Voraussetzung, daß diese Injektionen mit der notwendigen Vorsicht und Sachkenntnis ausgeführt werden.

Obwohl ich in meiner früheren Arbeit die Technik beschrieben habe, muß ich doch noch mit einigen Worten auf meine — durch längere Erfahrung erhärtete — Methode eingehen.

Ich benutze jetzt nicht mehr das Chinin. muriat., weil es in der erkalteten Mixtur nicht in Lösung bleibt und jedesmal vor der Injektion angewärmt werden muß. Allerdings bleibt das salzsaure Chinin besser gelöst in einer wäßrigen Lösung, der Aethyl-Urethan zugesetzt ist, z. B. Chinin. muriat. 3,0, Urethan (Aethyl) 1,5, Aquae destill. 3,0. Von dieser Lösung enthält eine Spritze (1 Gramm) 0,4 Chinin. muriat. Ich habe auch diese Lösung benutzt und sie anwendbar gefunden. Immerhin kommen auch hier noch Ausscheidungen vor, so daß die Lösung angewärmt werden muß. Diese Unannehmlichkeit läßt sich sicher umgehen durch Anwendung des Chinin. lacticum (Boehringer), das in derselben Dosierung verwandt werden kann wie das salzsaure Chinin. Ich benutze: Chinin. lactic. 10,0, Natr. chlorati 0,8, Aqu. destill. steril. 100,0. Ich bin davon abgekommen, gleich mit so großen Dosen zu beginnen, wie ich sie in meiner ersten, oben erwähnten Arbeit empfohlen habe. Gibt man gleich von vornherein 0,5–0,6 g. also 5–6 ccm der bezeichneten Lösung, dann kann man üble Zufälle (Schwindel, Herzklopfen, selbst Ohnmachten) erleben, wie es auch Salomon beschrieben hat. Ich habe deshalb im letzten Jahr immer mit geringeren Dosen angefangen, um zunächst die Probe zu machen, wie der Patient die Injektion verträgt. Ich gebe zunächst 0,2 Chinin. lact. (also 2 ccm der Lösung) und steige — falls größere Dosen vertragen werden — allmählich auf 0,4–0,5 g. Größere Dosen wende ich nicht mehr an, wenngleich man sicherlich den meisten Patienten auch noch stärkere Dosen ohne Bedenken geben darf. Auf die Injektion folgt meistens Blutandrang zum Kopf, ein Gefühl des Zusammenschnürens im Halse und oft auch Ohrensausen. Der

Puls steigt auf 120–140. Alle Erscheinungen gehen aber sehr bald vorüber. Der Blutdruck bleibt normal.

Die Wirkung des Chinins bei Lues habe ich bereits in meiner ersten Arbeit beschrieben. Meine weiteren Beobachtungen und Erfahrungen haben meine dort niedergelegten Angaben bestätigt. Die Chininwirkung zeigt sich am deutlichsten im sekundären Stadium, in dem wir eine Ueberschwemmung des Organismus mit dem Krankheitserreger annehmen müssen. Die Wirkung äußert sich aber nur bis zu einem gewissen Grade. Ich habe allerdings in mehreren Fällen mit den Chinininjektionen sämtliche Symptome rasch zum Schwinden gebracht. Das ist aber selten. Meistens gehen die Erscheinungen zunächst zurück, und dann stehen die regressiven Vorgänge still. Dasselbe finden wir —

allerdings seltener — auch bei unserem souveränsten Mittel, dem Quecksilber. Das Quecksilber wirkt ganz gewiß direkt auf den Krankheitserreger ein. Es vermag ihn zu töten oder doch so zu beeinflussen, daß der Organismus auf Grund seiner natürlichen Kampfmittel mit ihm fertig wird. Aber trotz dieser gewiß frappanten Wirkung vermag es nur höchst selten, den Krankheitsprozeß auf den ersten Anhub endgültig zur Heilung zu bringen; es rotet den Krankheitserreger nicht mit Stumpf und Stiel aus. Von seiner „Brut“ bleiben immer noch genügend zahlreiche Individuen übrig, welche die gewohnten Rezidive auslösen.

Diese Tatsache können wir wohl nicht anders erklären als durch die Annahme, daß der Krankheitserreger sich sehr bald an das Gift gewöhnt, er wird refraktär, und diese Eigenschaft bildet sich so intensiv heraus, daß sie sich auf die Nachkommenschaft überträgt. Da kann das Hydrargyrum nicht mehr nützen. Erst wenn die Unempfindlichkeit bei den folgenden Generationen wieder geschwunden ist, kann eine erneute Kur von Erfolg sein.

Die Unempfindlichkeit gegen Quecksilber kann schon sehr bald eintreten, früher, als die Symptome der Lues durch die Kur geschwunden sind. Die letzten Symptome wanken und weichen nicht. In diesen Fällen bringt erfahrungsgemäß das Jodkali die gewünschte vorläufige Heilung zustande. Es gibt ja auch Fälle, in denen das Hydrargyrum überhaupt nicht wirkt, im Gegenteil, dieluetischen Erscheinungen nehmen unter der Behandlung immer mehr zu, Fieber tritt ein, der Patient wird elend und kachektisch. Man sprach da von einer Unverträglichkeit des Quecksilbers, ohne sich eigentlich Rechenschaft zu geben über das „Wie“ dieser Unverträglichkeit. Tatsächlich kommt ja eine Unverträglichkeit des Quecksilbers vor. Bei den geringsten Dosen zeigt der Patient Salivation, Hauterythem, Diarrhöen etc. Darum handelt es sich dort aber nicht. Eigentliche Quecksilber-Intoxikationen zeigen sich in jenen Fällen nicht, derluetische Prozeß geht eben nicht zurück, im Gegenteil, er schreitet unter einer gewissen schwächenden Wirkung des Quecksilbers immer weiter fort. Es scheint mir hier eine ungezwungene Erklärung zu sein, daß in solchen Fällen der Krankheitserreger überhaupt nicht auf Hydrargyrum reagiert oder sehr rasch refraktär wird.

Daß ein Krankheitserreger sich an ein Gift gewöhnen kann, sich eine Unempfindlichkeit erwirbt, dafür fehlt es nicht an Analoga. Die exakten Untersuchungen Ehrlichs über die Wirkung verschiedener Gifte — Atoxyl, Anilinfarbstoffe — auf die Trypanosomen führten ebenfalls zu dem Resultate, daß ein Trypanosomen-Stamm sich an ein Gift gewöhnt und dann nicht mehr auf dasselbe reagiert.

Im tierischen Organismus können wir ganze Zellkomplexe, die doch auch gewissermaßen selbständige Individuen darstellen, an ein Gift gewöhnen.

Bei der Lues ist man — lange ehe eine derartige Ueberlegung Platz greifen konnte — durch Erfahrung dazu gekommen, zwei Mittel in gewissermaßen gesetzmäßiger Reihenfolge anzuwenden, das Quecksilber und das Jod. Die Erfahrung hat gelehrt, daß man die besten Erfolge durch Kombination dieser

1) Deutsche Medizinische Wochenschrift 1908, No. 21.

Mittel erzielt. Das Prinzip einer alternierenden Anwendung verschiedener Gifte greift hier schon Platz. Diesen beiden von alters her — als bei der Lues wirksam — bekannten Mitteln ist noch das Atoxyl hinzugefügt worden. Ich möchte als viertes das Chinin bezeichnen.

Kein einziges dieser Mittel vermag in den erlaubten Dosen denluetischen Prozeß auf den ersten Anhub endgültig zu beseitigen. Es treten in den allermeisten Fällen Rezidive auf, die darauf schließen lassen, daß noch eine lebensfähige Brut des Erregers übrig geblieben ist. Die intensivste und auch nachhaltigste Wirkung hat nach wie vor das Quecksilber, — darüber ist kein Zweifel.

Auf Grund der angestellten Betrachtungen erscheint es mir aber rationell und durchaus wissenschaftlich begründet, wenn wir bei jeder antiluetischen Kur mehrere Mittel anwenden, von denen wir wissen, daß sie einen Einfluß auf den Krankheitserreger haben. Wir können dann mit einer gewissen Berechtigung erwarten, daß der Erreger, der gegen das eine Mittel refraktär geworden ist, nun doch noch eine Affinität zu dem folgenden zeigt und es an sich kettet. Ich habe deshalb in dem letzten Jahre bei einer Kur sämtliche Mittel angewandt, von denen wir eine Wirkung auf den Erreger zu erwarten haben.

Ich beginne die Kur mit intravenösen Injektionen von Chin. lact. Die ersten zwei Tage mache ich täglich zwei Injektionen von 0,2 Chin. lact. (also 2 ccm der oben angegebenen Lösung) dann steige ich auf 0,3 und gebe, — falls der Patient durch etwaiges Ohrensausen nicht zu stark belästigt wird — auch diese Dosis zweimal täglich; tritt Ohrensausen nach der am Morgen gegebenen Injektion ein, das bis zum Nachmittag dauert, dann lasse ich es bei der einmaligen Injektion von 0,3 g bewenden. Bin ich nach einigen Tagen auf 0,4 g pro Dosis gekommen, dann steigere ich die Dosis für gewöhnlich nicht mehr, gebe überhaupt Dosen von 0,4 g an nur einmal täglich. Sind etwa 4 g Chin. lact. verbraucht (also nach etwa 9–12 Tagen), sind alle Erscheinungen in der Rückbildung begriffen, dann gebe ich Quecksilber, und zwar Hydrargyrum cyanatum — je nach der Empfindlichkeit des Patienten für Hydrargyrum — zu 0,015–0,02 pro Dosis und Tag, etwa 25 Injektionen.

Während dieser Quecksilberkur benutze ich außerdem ein Präparat, das eine Verbindung von Arsacetin mit Chinin darstellt.

Das Arsacetin ist eine Acetyl-Verbindung des Atoxyls. Da dieses letztere — auf Grund der Untersuchungen von Ehrlich und Bertheim — ein p-amidophenylarsinsaures Natrium ist, so ist das Arsacetin als acetyl-p-amidophenylarsinsaures Natrium zu betrachten. Es soll viel weniger giftig sein als das Atoxyl (= Arsanilat Ehrlich), aber dieselbe Wirkung bei Lues entfalten. Das Präparat ist von Neisser in 10% Lösung zu 0,6 g injiziert worden (also 6 g der 10% Lösung), und zwar wöchentlich zweimal. Während einer Kur wurden im ganzen 20 Injektionen, also 12 g des Präparates, gegeben. Ungiftig ist das Präparat auch nicht, die Dosis von 0,6 g ist jedenfalls sehr groß und — nach den neueren Erfahrungen — durchaus nicht ungefährlich. Diese Dosis kann dieselbe deletäre Wirkung auf den Sehnerven entfalten wie das Arsanilat (Atoxyl). Das — von den Höchster Farbwerken auf meine Veranlassung dargestellte — Arsacetin-Chinin ist ein weißes Pulver. Es ist ein Salz — ein acetyl-p-amidophenylarsinsaures Chinin — nicht etwa eine Mischung. Das Präparat ist als chemisch rein zu betrachten. In einem Gramm Arsacetin-Chinin ist 0,5391 g Chinin, 0,4309 g Arsacetin (p-Amidophenylarsinsäure), 0,03 g Kristallwasser.

Das Präparat löst sich nicht. Es wird in Olivenöl aufgeschwemmt im Verhältnis von 6:100. Von dieser Aufschwemmung injiziere ich 10 g intramuskulär, also 0,6 g des Präparates. Der Patient bekommt also 0,323 g Chinin und 0,258 g Arsacetin. Die Injektionen verlaufen ganz reaktionslos. Das Präparat wird resorbiert und spaltet sich im Organismus in Arsacetin und Chinin. Das letztere ist nach 12 Stunden im Urin nachzuweisen. Die Injektionen müssen mit einer großen Liebergschen Glasspritze und sehr weiter Kanüle gemacht werden. Enge Kanülen verstopfen sich. Um die Injektionen schmerzlos zu gestalten, kann Chloräthyl lokal angewandt werden. Unbedingt notwendig ist es nicht.

Ich habe von diesem Präparat, das ich wöchentlich an zwei aufeinander folgenden Tagen anwende, einen unzweifelhaften Nutzen gesehen, trotzdem die Dosis jedes einzelnen komponierenden Mittels gering und ungefährlich ist. Ich denke mir die Wirkung des Präparates so, daß das Molekül des

Arsacetin-Chinins, das aus zwei verschiedenen die Spirochäte angreifenden Mitteln besteht, gewissermaßen an der Spirochäte „zerschellt“ und daß dann jede Komponente in statu nascenti auf den Krankheitserreger einwirkt.

Zum Schluß der Kur — auch der ersten — gebe ich Jod. Daß das Jod für spätere Kuren reserviert werden soll, daß es hier an Wirkung dem Quecksilber gleichkomme oder es gar übertreffe, kann ich nicht zugeben. Die Wirkung des Jods ist in der ersten Zeit der Infektion dieselbe. Mir scheint immer noch das Jodkali das beste und wirksamste Jodpräparat zu sein. Daß nach anderen Jodpräparaten — Jodipin, Sajodin, Jodglidine — Jodismus nicht eintritt, kann ich nicht finden. Wenn die Jodintoxikation mit diesen Präparaten geringer zu sein scheint, dann erklärt sich diese Erscheinung daraus, daß weniger Jod eingeführt wird. Dafür wirken die Präparate aber auch längst nicht so prompt und intensiv.

So habe ich vier verschiedene den Krankheitserreger beeinflussende Mittel angewandt in der durchaus begründeten Voraussetzung, daß der Krankheitserreger, der gegen das eine Gift refraktär geworden ist, auf ein zweites und drittes noch reagieren wird.

Daß die Kombination der Mittel, in welcher ich die Kur durchführe, sich eventuell ändern und verbessern läßt, versteht sich von selbst, auch der Modus der Anwendung der einzelnen Mittel — besonders des Quecksilbers — mag für jeden Fall nicht derselbe sein. Es gibt z. B. Fälle, in denen eine Schmierkur von größerer Wirksamkeit ist als die Injektionskur. Bei später Lues des Nervensystems trifft dies sicher zu. Wie diese besondere Wirkung der Schmierkur zu erklären ist, läßt sich schwer sagen. Vom theoretischen Standpunkte sollte man annehmen, daß eine Injektionskur, bei der eine genau dosierte, das Mittel mit einem Schub ins Blut befördernde Applikation allein möglich ist, die wirksamste sei.

Es fragt sich nun, ob die von mir angewandte Kur Wirkungen aufzuweisen hat, welche die bis jetzt erzielten Erfolge übertreffen. Auf Grund meiner Erfahrungen kann darüber kein Zweifel sein, daß diese Kur die momentan vorhandenen Erscheinungen der Lues prompter und rascher beseitigt als jede andere. Ob auch die Rezidive seltener und weniger bösartig werden, ob es sogar eventuell gelingt, durch eine intensive kombinierte Kur die syphilitische Erkrankung häufiger als bisher zum definitiven Abschluß zu bringen, das muß die weitere Beobachtung lehren.

Durch die kombinierte Kur schwanden noch Symptome der Lues, die durch eine alleinige Quecksilber-Jodkali-Kur nicht beseitigt werden konnten. Ich will nur erwähnen, daß ein an Gehirnlues leidender Luetiker seine Parese des Oculomotorius, die trotz intensiver Schmier- und Jodkur nicht weichen wollte, nach Chinin- und Arsacetin-Chinin-Behandlung vollständig verlor. Bei einem anderen, an fieberhafter Lues maligna leidenden Patienten sah ich Zungengeschwüre und Periostitis des Kiefers, welche Quecksilber und Jodkali nicht beseitigt hatten, durch die kombinierte Kur abheilen.

Es fragt sich: Bis zu welchem Grade soll die kombinierte Kur durchgeführt werden? Ich bin der Anschauung, daß uns die Wassermannsche Reaktion in diesem Punkte ein wertvoller Wegweiser ist. Reagierte das Blutserum des Patienten vor der Kur positiv, und bleibt diese Reaktion auch nach einer etwa fünfwöchigen Kur noch bestehen, dann ist meines Erachtens noch nicht genug geschehen. Man kann da eventuell eine Pause von einigen Monaten eintreten lassen, muß dann aber von neuem dieselbe Kur anwenden, bis eine negative Reaktion erzielt ist.

Ich bin der Ansicht, daß der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion ein Beweis für die an irgendeiner Stelle im Organismus noch aktive Tätigkeit des Krankheitserregers ist. Nur so kann ich es mir erklären, daß z. B. ein Patient nach der Kur negativ reagiert, daß aber nach einigen Monaten die Reaktion wieder positiv ist, daß diese positive Reaktion nach der Kur wieder schwindet, um später wieder positiv zu werden.

Daß der Patient, der positiv reagiert, keine subjektiven und — außer dem positiven Ausfall der Reaktion — keine sonstigen objektiven Symptome der Lues zeigt, beweist meines

Erachtens nichts gegen die Anschauung, daß er noch aktiven Infektionsstoff beherbergt. Subjektive und grob objektive Erscheinungen treten erst hervor bei Veränderungen, die schon einen gewissen schweren Grad erreicht haben. Jene Erscheinungen sind nicht das feine Reagens auf die Tätigkeit des Krankheitserregers, wie die Wassermannsche Reaktion. Diese muß uns deshalb bei unserem therapeutischen Vorgehen leiten.

Zusammenfassung. 1. Auf Grund der Erfahrungstatsache, daß der Erreger der Syphilis früher oder später refraktär gegen ein ihn beeinflussendes Gift wird, ist es angebracht, bei einer antisypilitischen Kur verschiedene den Erreger beeinflussende Mittel anzuwenden.

2. Als souveränstes Mittel ist das Quecksilber zu betrachten. Neben ihm soll aber bei einer Kur Jod, Arsacetin und Chinin gegeben werden.

3. Es ist bei den bis jetzt üblichen Kuren noch nicht genügend auf den Krankheitserreger eingewirkt worden.

4. Die Notwendigkeit einer erneuten Kur wird nicht durch das Auftreten subjektiver und objektiver Symptome, sondern durch den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion bestimmt.