Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitika.

Von

Prof. E. Finger (Wien).

So alt die Anwendung des Quecksilbers, des Jods, des Arsens auch gegenüber der Syphilis bereits ist, so wenig Einblick haben wir doch in den Mechanismus dieser Wirkung. Mein Lehrer v. Sigmund sprach dem Quecksilber eine direkte Einwirkung gegenüber dem Syphilisprozeß zu, betonte aber stets, daß das Quecksilber den Krankheitserscheinungen gegenüber sich wirksamer erweise, als dem Virus gegenüber, indem es wohl die Krankheitserscheinungen prompt zu beseitigen pflege, aber Rezidiven nicht vorzubeugen vermöge. Es war ja diese Erfahrung die Hauptstütze der damals geläufigen symptomatischen Syphilisbehandlung. Die gleiche spezifische Wirkung, wie sie das Quecksilber allen Erscheinungen der Syphilis gegenüber hat, sollte dem Jod gegenüber den tertiären Erscheinungen zukommen, während dem Arsen von v. Sigmund mehr eine roborierende Wirkung zugeschrieben wurde, wenn es auch besonders in veralteten Fällen tertiärer, vielfach mit Merkurialien behandelter Lues fast als ein Spezifikum wirke.

Aber auch auf die roborierende Wirkung des Quecksilbers legte v. Sigmund einen großen Nachdruck, er führte an seiner Klinik systematische Wägungen aller Patienten, die eine merkurielle, besonders eine Schmierkur durchmachten, ein, die bis auf den heutigen Tag fortgesetzt werden

und die stets ergeben, daß ein Patient bei einer erfolgreichen Kur mehrere Kilo an Körpergewicht zuzunehmen pflegt.

Auch heute stellen erfahrene Praktiker, wie Pinkus u. a. dieselbe Forderung an eine gut geleitete Quecksilberkur und Lassar verlangte ausdrücklich, daß der Patient „aus jeder spezifischen Kur frei von Erscheinungen, dabei gekräftigt und erholt hervorgehen solle“ und sagte, daß den sichersten Index dabei die Gewichtskontrolle bilde. Auch J. Bloch steht auf demselben Standpunkt und führt (Med. Klinik 1905. 18) einen schönen Fall intensiver Roborierung eines Patienten durch eine Merkurialkur an. Es hat mich sehr interessiert und gefreut, als Nonne auf dem Frankfurter Neurologen-Kongreß in seinem außerordentlich schönen und an Tatsachen reichen Referat „über die moderne Syphilistherapie bei Erkrankungen des Nervensystems“ denselben Standpunkt seines außerordentlich erfahrenen Lehrers Engel-Reimers, dem auch er sich anschloß, mitteilte und in der Tat betont Engel-Reimers (Die Geschlechtskrankheiten, Vorträge, herausgegeben von Hahn und Maes) die roborige Wirkung des Quecksilbers und äußert sich in ganz analogem Sinne wie v. Sigmund. In neuester Zeit haben Jacquet und Debat (Annal. de Dermat. 1911, 8—9) auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen festgestellt, daß das Quecksilber, sowohl bei Gesunden, als bei Syphilitischen, die Intensität und Qualität der Ernährung steigert. Ebenso geben Hans. H. Meyer und Gottlieb (Die experimentelle Pharmakologie) an, daß die Patienten unter dem Einfluß einer längeren Quecksilberbehandlung an Körpergewicht zunehmen und daß der Wirkungscharakter des Quecksilbers im ganzen dem des Arsen gleiche.

Einen Einblick in den Mechanismus der Quecksilberwirkung hat man erst in den letzten Jahren zu gewinnen versucht. Noch Marcus und Weland (Archiv f. Dermat. 1906, Bd. LXXIX) nehmen eine direkte desinfizierende Wirkung des Quecksilbers an, d. h. stellen sich vor, daß das vom Organismus aufgenommene Quecksilber mit Hilfe der Blutzirkulation in alle Teile des Körpers gelangt und die Quecksilberverbindungen Gelegenheit finden, ihre deletäre Wirkung auf die Krankheitserreger auszuüben.

Zu wesentlich anderen Resultaten kamen die neueren interessanten Untersuchungen von Kreibich, Stern, Dohi, Neuber u. a., welche einen mehr indirekten Einfluß des Quecksilbers in dem Sinne feststellten, daß das Quecksilber die Bildung der Schutzstoffe des Organismus günstig beeinflußt. Die Menge der Leukozyten nimmt zu, das Komplement, die verschiedenen Immunstoffe, Agglutinine, Haemolysine, werden vom Organismus in erhöhtem Maße produziert und so der Organismus in den Stand gesetzt, sich des Virus energischer zu erwehren, dasselbe zu vernichten. Damit ist aber zu der Wirkung des Quecksilbers ein neuer Faktor hinzugekommen, die Abwehrfähigkeit des Organismus. Und wenn auf der einen Seite der stimulierende Effekt des Quecksilbers wohl von der dem Organismus einverleibten Menge desselben abhängen wird, so ist andererseits der Endeffekt der Vernichtung des Virus abhängig von der Energie, mit welcher der Organismus auf diesen „stimulus“ reagiert. Es wird einmal, in einem Falle, der Organismus auf die Einführung geringer Mengen Quecksilbers schon so energisch mit Abwehrerscheinungen antworten, daß alles Virus vernichtet wird, es kann auf der anderen Seite, in einem „torpiden“ Organismus auch die größte Menge von Quecksilber nicht ausreichen, die genügende Energie der Abwehrerscheinungen zu erzielen, Heilung wird nicht zu erreichen sein.

Nun ist in der neuesten Zeit Neisser wohl, durch Versuche am Affen, zu dem Ergebnis gekommen, daß dem Quecksilber eine direkt spirochaetenvernichtende Wirkung zukomme, (Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis), doch ich meine, daß eine Übertragung der am Affen erzielten Resultate auf den Menschen nicht in allen Punkten angeht. Die therapeutischen Resultate Neissers lassen sich, bei dem Umstande, daß doch den Affen zweifellos eine viel größere Resistenz gegenüber dem Syphilisvirus zukommt, als dem Menschen, auch ganz wohl so auffassen, daß beim Affen besonders die früher an zweiter Stelle erwähnte Wirkungsweise des Quecksilbers in Aktion tritt und so genügende Abwehrkräfte mobilisiert werden. Bestärkt muß man in dieser Meinung werden, wenn man über-

legt, daß Neisser in seinen Impfversuchen mit Material, das der Einwirkung von Sublimatlösungen ausgesetzt war, das Ergebnis hatte, daß nur sehr konzentrierte Sublimatlösungen den Impfeffekt aufzuhalten, also die Spirochaeten abzutöten vermochten, was eine „spezifische“ Wirkung des Quecksilbers in diesem Falle wohl fraglich erscheinen läßt.

Aber auch andere, schon teilweise wiederholt geäußerte Momente lassen eine spezifische spirochaetentötende Kraft des Quecksilbers bei dem Heilungsvorgang der menschlichen Syphilis fraglich erscheinen.

Zunächst die enorme Verdünnung, in welcher das Quecksilber beim Menschen die Syphilisercheinungen bereits günstig zu beeinflussen, zum Schwunde zu bringen vermag. Es ist eine bekannte, nicht weiter der Diskussion bedürftige Tatsache, daß ein ausgebreitetes makulöses, selbst papulöses Syphilid auf 1—2 Injektionen von Kalomel, Salizylquecksilber, auf einige Injektionen von Enesol oder Asurol, rasch zurückgeht, obwohl die so einverleibte Menge Quecksilber im Vergleich zum Körpergewicht und zur Blut- und Säftemasse des Patienten eine verschwindende ist und weit unter der desinfizierenden Minimaldosis steht.

Aber nicht nur der symptomatische Effekt, die Ausheilung gerade bestehender Erscheinungen, sondern auch der Gesamteffekt der Ausheilung der Syphilis ist oft von der Dosis unabhängig. Patienten, die vor Jahren nur eine einzige Kur durchmachten, seither von Erscheinungen von Syphilis frei blieben, nunmehr bei wiederholten Untersuchungen dauernd eine negative Wassermannreaktion geben, auf der einen Seite, Patienten, die trotz wieder- und wiederholter Behandlung stets Rezidiven darbieten, wenn überhaupt, dann nur vorübergehend negative, sonst stets positive Wassermann-Reaktion zeigen, auf der anderen Seite, stehen sich als Extreme gegenüber. Interessant und gewiß der Nachprüfung wert sind in dieser Richtung die Untersuchungen von F. Lesser (Deutsche med. Wochenschrift 1910, 3), daß nicht behandelte Syphilis in 15% der Fälle zur Ausheilung kommt, d. h. negative Wassermann-Reaktion zeigt; daß es in 39% der

Fälle durch eine einzige Kur in der Frühperiode gelingt, die Syphilis zur Ausheilung zu bringen; daß die Abnahme der positiven bzw. Zunahme der negativen Reaktion proportional geht der Anzahl der früheren Kuren mit der Einschränkung, daß bei vier Kuren der Höhepunkt erreicht ist; daß durch die chronisch-intermittierende Behandlung in 65% der Fälle eine negative Wassermann Reaktion zu erzielen ist, wobei dann aber 8 Kuren nicht mehr leisten als 3—4. Nachdem natürlich bei den Patienten, die mehr als 3—4 Kuren durchmachten, eben der hartnäckige Verlauf der Syphilis die große Zahl von 8 und mehr Kuren erheischte, heißt dieses soviel, als es gibt zwei Gruppen von Syphilitischen, einmal eine Gruppe heilbarer Patienten, die natürlich durch eine energischere Behandlung etwas vergrößert werden kann — und eine zweite Gruppe, in der alle Energie der Behandlung nichts nützt. Auch die Zusammenstellungen von Schlasberg (Zeitschrift für Bekämpfung der Geschlechts-Krankheiten 1908), Bruhns und Luhme (Arch. f. Dermat. 1909, Bd. XCV), Dreuw (Monatshefte f. prakt. Dermat. 1911. Bd. LII) sprechen ganz in demselben Sinne und sind mit einer Annahme parasitizider Wirkung des Quecksilbers nicht in Einklang zu bringen.

Es ist aber auch die Raschheit, mit der die einzelnen Syphiliseffloreszenzen auf das Quecksilber reagieren, nicht parallel zu deren Gehalt an Virus. So gehen die spirochaetenreichen Papeln der Schleimhaut auf die Allgemeinbehandlung meist viel rascher zurück, als die spirochaetenärmeren Effloreszenzen an Handteller und Fußsohle.

Es ist weiters durch die Untersuchungen von Levy-Bing, Ivanitescu und Galacescu, Capelli und Gavazzani u. a. festgestellt, daß die Spirochaeten in der syphilitischen Effloreszenz auf entsprechende allgemeine Quecksilberbehandlung nicht rasch zugrunde gehen, wie bei einer desintenzierenden Wirkung des Quecksilbers wohl zu erwarten wäre, sondern, daß deren Zahl nur allmählich, mit der Abnahme des Infiltrates abnimmt, also der Spirochaetenbefund dem klinischen Rückgang der Erscheinungen parallel geht und wir müssen dem weiter noch die klinisch und experi-

mentell heute erhärtete Tatsache hinzufügen, daß nach klinischer Abheilung der Effloreszenz, also wenn das Infiltrat auf mikroskopische Reste reduziert, oder ganz geschwunden ist, noch im Gewebe an Ort und Stelle lebensfähige Spirochaeten zurückbleiben können.

Alle die eben erwähnten Erfahrungen lassen sich wohl durch die oben erwähnte und erwiesene Wirkung des Quecksilbers als eines „Stimulans“, eines die Abwehrscheinungen des Organismus steigernden Mittels, bzw. durch die ungenügende, auch durch Quecksilber nicht in genügender Weise anzuregende Intensität, Energie, dieser Abwehrscheinungen erklären.

Es ist in neuester Zeit Mode geworden, für die ungenügende Reaktion syphilitischer Produkte auf Quecksilber eine „Quecksilberfestigkeit“ der Syphilisspirochaete zu beschuldigen, meiner Ansicht nach ohne innerer Berechtigung. Die von Ehrlich erwiesene Giftfestigkeit der Trypanosomen ist eine vererbbare, d. h. auf die späteren Trypanosomengenerationen übergehende Eigenschaft. Wenn wir nun bedenken, daß die Quecksilberbehandlung der Syphilis seit 500 Jahren geübt wird, hinzufügen, daß nach Sperks Statistik nur $\frac{1}{7}$ aller Infektionen von Initialaffekten, $\frac{6}{7}$ von syphilitischen sekundären Formen ausgehen, so müssen wir zugeben, daß heute kaum je ein Individuum sich mit einem Syphilisspirochaetenstamm infizieren wird, der nicht bereits in seinen früheren Wirten wiederholt mit Quecksilber behandelt wurde, es müßte also heute eigentlich nur mehr quecksilberfeste Spirochaetenstämme geben. Und doch machen wir die entgegengesetzte Erfahrung. Wie oft sehen wir nicht, daß ein Mann, der als Jungeselle an Syphilis erkrankt, wiederholte Quecksilberkuren durchmachte, seine junge Frau mit Syphilis infiziert und deren Lues reagiert ganz prompt auf Quecksilber. Und kommt in dieser Ehe ein hereditär syphilitisches Kind zur Welt, so haben wir uns auch bei diesem über die Wirkung des Quecksilbers durchaus nicht zu beklagen, wenn nur dessen Allgemeinzustand ein günstiger ist und die Durchführung der nötigen Behandlung gestattet. Ich halte also die Annahme einer Quecksilberfestigkeit der Syphilis-

spirochaete für absolut unerwiesen. Aber die Annahme ist auch ganz überflüssig. Alle Vorkommnisse lassen sich aus der „stimulierenden“ Wirkung des Quecksilbers und aus dem Versagen des Organismus, die nötigen Abwehrerscheinungen in genügender Energie hervorzubringen — in den Fällen von Versagen der Behandlung — ungezwungen erklären. Besonders gilt dies für die Syphilis maligna. Die gerade hier nicht so seltene negative Wassermann-Reaktion könnte gerade in diesem Sinne gedeutet werden, übrigens gibt es kaum einen Fall von Lues maligna, der, wie die zahlreichen Erfahrungen meiner Klinik zeigen, nicht auf eine rationell geführte Quecksilberbehandlung gut reagieren würde.

Durch die Annahme einer direkten desinfizierenden, oder besser, wie eben erwähnt, einer indirekten stimulierenden Wirkung des Quecksilbers läßt sich nun das Verschwinden der Spirochaeten aus den luetischen Lokalherden unter dem Einflusse einer Quecksilberbehandlung ganz wohl erklären. Unerklärlich bleibt durch diese Annahme die so prompte Reaktion der syphilitischen Erscheinungen, des syphilitischen Infiltrates auf das Quecksilber. Die Abtötung des Virus vermag diese Erscheinung nicht recht zu erklären, um so weniger, als, wie wir bereits erwähnten, das syphilitische Infiltrat meist rascher schwindet, als das Virus, das ja, wie bekannt, nach Abheilung der klinischen Erscheinungen in loco lebensfähig, wenn auch temporär in latentem Zustand zurückbleiben kann. Daß dieser latente Zustand wohl durch einen Gleichgewichtszustand zwischen Virulenz des Virus und Energie der örtlichen Abwehrerscheinungen zu erklären ist, habe ich an anderem Orte (Mediz. Klinik 1911, 46) ausgeführt. Würde es sich bei der Wirkung des Quecksilbers nur um eine parasitizide Wirkung handeln, dann wäre zu erwarten, daß in erster Linie das Virus schwinden und diesem dann erst die Resorption des Infiltrates nachfolgen würde, was, wie erwähnt nicht der Fall ist. Aber gerade die Tatsache des vom Virus unabhängigen Schwindens des Infiltrates unter einer Quecksilberbehandlung muß uns zur Annahme führen, daß das Quecksilber, abgesehen von seiner indirekten

parasitiziden Wirkung, auch auf die Resorption des syphilitischen Infiltrates einen Effekt äußert.

Wenn wir aber weiter erwägen, daß die Aktion des Quecksilbers bei floriden Syphilissymptomen zweifellos eine wirksamere ist, als bei latenter Lues, was sich ja heute aus dem Verhalten der Wassermann-Reaktion exakter als früher nachweisen läßt, wenn also die indirekte parasitäre Aktion, die „stimulierende“ Wirkung des Quecksilbers zu Zeiten, wo ein syphilitisches Infiltrat fehlt, wesentlich geringer ist, als zu Zeiten, wo floride Symptome, also syphilitische Infiltrate vorhanden sind, dann liegt es nahe, zur Annahme zu gelangen, daß das Optimum der Heilwirkung des Quecksilbers im Stadium florider Syphilis liegt.

Nachdem man nun geneigt ist, das syphilitische Infiltrat als Abwehraktion seitens des Organismus anzusehen, wir die „stimulierende“ Wirkung des Quecksilbers zweifellos anzunehmen berechtigt sind, liegt es nahe anzunehmen, daß das in das Infiltrat gelangende Quecksilber die Abwehraktion der betreffenden Örtlichkeit ad maximum anregt, damit aber den Heilungsprozeß an dieser Stelle begünstigt. Aber das Infiltrat könnte noch in einer anderen Weise wirken, indem es das Quecksilber aus der Zirkulation in größerer Menge heranlockt und so dessen „stimulierende“ Wirkung steigert. Eine solche Annahme von der größeren „Avidität“ des Infiltrates gegen Quecksilber erscheint mir zweifellos berechtigt. Wenn ich auf ein erodiertes syphilitisches Infiltrat Papel oder Gumma, ein Quecksilberpflaster auflege, erziele ich rasche Abheilung des Infiltrates, eklatante Quecksilberwirkung. Diese erziele ich doch wohl nur in der Art, daß Quecksilber in das Infiltrat in reichlicher Menge hineingelangt. Nachdem dieses nun kein aktiver Vorgang seitens des Quecksilbers sein kann, muß die aktive Rolle dem Infiltrat, dessen Zellen, zugeschrieben werden. Ist doch wohl jede „elektive“ Wirkung eines Medikamentes auf ein bestimmtes Gewebe ein aktiver Vorgang nicht des Mittels, sondern des Gewebes. Hans H. Meyer und Gottlieb schreiben auch dem Quecksilber die Fähigkeit „elektiver“

Wirkung zu. Ich zweifle nicht, daß wenn es gelänge, bei örtlich oder allgemein mit Quecksilber behandelten, mit syphilitischen Effloreszenzen an der Haut behafteten Luetikern die syphilitischen Hautinfiltrate und deren benachbarte gesunde Haut isoliert auf deren Quecksilbergehalt zu untersuchen, man in den Infiltraten reichlicher Quecksilber nachweisen würde, als in der gesunden Haut.

Ich wiederhole also, daß vielleicht die Heilwirkung des Quecksilbers bei Lues der Hauptsache nach in einer Kombination von Infiltrat und Quecksilberwirkung zu suchen ist, das Quecksilber mit dem Infiltrat und über das Infiltrat seine Wirkung äußert.

Als eine Stütze dieser Hypothese kann ich eine alte praktische Erfahrung anführen. v. Sigmund, Engel-Reimers und andere vielerfahrene Kliniker und Praktiker haben den Grundsatz aufgestellt, die Behandlung eines ersten Exanthemes oder einer Rezidive nicht sofort zu beginnen, wenn die ersten Effloreszenzen auftauchen, sondern sich das Exanthem erst eine Zeitlang entwickeln zu lassen. „Lassen sie das Gift erst gehörig aktiv werden, um so prompter und sicherer wirkt das Quecksilber,“ sagt Engel-Reimers. Ich habe in der Zeit vor der Entdeckung der *Spirochaeta pallida*, und der damit zusammenhängenden Möglichkeit frühzeitiger Diagnose und abortiver Behandlung der Syphilis, obwohl Anhänger chronisch-intermittierender Behandlung, doch der Lehre v. Sigmunds angehangen, die Allgemeinbehandlung erst zu beginnen, wenn das erste Exanthem voll entwickelt war und war mit den Erfolgen dieser Art Behandlung ganz zufrieden, ja ich hatte den Eindruck, daß die Zahl von Hautrezidiven unter dieser Behandlung sehr gering war. Diese Beobachtung der alten erfahrenen Kliniker fände in obiger Annahme eine Erklärung. Wenn das Quecksilber seine volle Wirkung nur mit dem Infiltrate und über das Infiltrat zu äußern vermag, dann wird diese Wirkung natürlich eine größere sein, wenn durch Zuzufügen, dadurch daß man das Exanthem sich entwickeln läßt, die Menge syphilitischen Infiltrates zugenommen hat.

Ich möchte aber noch auf einen weiteren Umstand aufmerksam machen.

Man erklärt sich gegenwärtig die bekannte Jarisch-Herxheimer Reaktion durch die Einwirkung des Quecksilbers auf das Virus, sei es, durch reichliche Abtötung der Spirochaeten mit Bildung reichlicher Endotoxine (Thalmann), sei es durch Provokation der infolge von ungenügenden Dosen nicht abgetöteten Spirochaeten (Ehrlich, Iversen). Es wäre nun immerhin möglich, daß es sich hier um eine direkte Beeinflussung des Gewebes durch das Quecksilber handelt, das die Infiltratzellen zu lebhaftem Zerfall anregt, so quecksilberhaltige Toxalbuminate bildet, die einmal örtlich reizen, dann aber parasitizid wirken. Ich habe vor kurzem gemeinsam mit meinem Privatassistenten Dr. Pezzoli einen allerdings bisher einzig dastehenden Fall eigentümlicher Herxheimer Reaktion beobachtet, der mir in dieser Richtung manches zu erwägen gab. Es handelte sich um einen Patienten, der mit einer bisher unbehandelten, etwa 3 Monate alten Syphilis, vernarbten Initialaffekt und ausgebreitetem makulösen Syphilid, in meine Behandlung kam. Ich nahm die usuellen Injektionen von Hydrargyrum salicylicum in Paraffinum liquidum (1:10) vor. Nach der ersten Injektion starker Herxheimer, darauf Abblassen der Roseola. Aber jede weitere Injektion rief Herxheimer hervor. Nach drei Injektionen war das Exanthem ganz abgeblaßt, aber jede folgende Injektion bedingte ein Aufflammen des Exanthemes für ein bis zwei Tage. Dabei wurden die einzelnen Flecke bei den späteren Reaktionen größer und schließlich deutlich orbikulär, um aber stets vollständig zu verblassen, so daß die Haut die letzten zwei bis drei Tage vor der nächsten Injektion normal erschien. Nachdem auch die zwölfte Salizylquecksilberinjektion noch einen deutlichen Herxheimer provozierte, wurde zu Einreibungen übergegangen. Hier zeigte sich nun das eigentümliche, daß stets an jener Hautstelle, die am Tage vorher eingerieben worden war, tags darauf eine deutliche Herxheimer-Reaktion auftrat, die in ein bis zwei Tagen abklang. Allmählich nahm die Intensität der Reaktion ab, um nach 25 Einreibungen ganz aufzuhören, das Exanthem schien definitiv abgeheilt.

Aber auch die Tatsache, daß bei Salvarsanbehandlung nicht nur Syphilis, sondern auch andere, ätiologisch so differente Prozesse, wie Lupus vulgaris (Herxheimer), Lepra (Montesanto, eigene Beachtung) Psoriasis vulgaris und Lichen planus (Jadassohn, Schwabe) nach Art eines Herxheimer reagieren, läßt sich ungezwungen nur durch eine Einwirkung des Salvarsan auf das Infiltrat, nicht auf das Virus erklären

Ich würde trotzdem die Hypothese, die Heilwirkung des Quecksilbers bei Lues aus einem Zusammenwirken dieses mit dem Organismus, besonders dem syphilitischen Infiltrat zu erklären nicht wagen, wenn nicht schon Analoga vorliegen würden.

Thiroux hat (Comptes rend. d. l. soc. d. biol. 1906) gezeigt, daß bei der Schlafkrankheit sich das Blut von selbst, ohne Medikamente, allein durch Bildung von Antikörpern seiner Parasiten entledigen könne. Es hat Thiroux (Bull. d. l. soc. de Path. exot. 1909) gefunden, daß die Aktion dieser Antikörper parallel geht mit dem Effekte der wirksamen Medikamente, bei deren Beurteilung sei dieses zu berücksichtigen. Denn von der Anwesenheit mehr oder weniger aktiver Antikörper hänge die Ungleichheit der therapeutischen Resultate mit dem nämlichen Mittel bei verschiedenen Kranken ab, sie verursache, daß man mit schwachen Dosen einzelne Fälle heilt, mit zehnmal stärkeren Dosen bei anderen Patienten nichts erreicht.

Levaditi und Yamanoughi (Compt. rend. de la soc. de Biologie 1908) haben nachgewiesen, daß das Atoxyl gegen Trypanosomenerkrankungen in der Art wirkt, daß es mit den Orgazellen ein arsenhaltiges Toxalbumin bildet, das auf die Trypanosomen parasitizid wirkt.

Beck (Zeitschrift f. Immun.-Forschung VIII, 1910) hat ebenso nachgewiesen, daß die Körperzelle an der Giftbildung des Atoxyls wesentlich beteiligt ist.

Wir kämen also dann zu der Annahme, daß die stets indirekte Wirkung des Quecksilbers gegenüber der Syphilis darin besteht, daß das Quecksilber einmal den gesamten Organismus zur lebhafteren Produktion von Abwehrmitteln,

Leukozyten, Komplement, Agglutininen und Hämolsinen anregt, dann aber auch auf das syphilitische Infiltrat einwirkt, und mit diesem vielleicht quecksilberhaltige Toxalbumine erzeugt, die parasitizid wirken. Daß die „den Gewebszerfall begünstigende Wirkung des Quecksilbers von wesentlicher Bedeutung für seinen Gebrauch zur raschen Rückbildung der ohnehin wenig beständigen syphilitischen Effloreszenzen und Infiltrate“ sei, nehmen auch Hans H. Meyer und Gottlieb (Die experimentelle Pharmakologie, 1910) an. Im Stadium latenter Lues käme diese zweite Komponente der Wirkung in Wegfall und es bliebe bloß die erste Komponente, die „stimulierende“ Wirkung auf den Gesamtorganismus über, die Wirkung wäre damit eine schwächere.

In dem Augenblicke aber, in dem das Quecksilber nicht allein und unabhängig, sondern erst im Verein mit dem Organismus seine Wirkung zu äußern vermag, ist das Endresultat der Ausheilung der Syphilis durch Quecksilber nicht mehr allein und unbedingt von unserem therapeutischen Verhalten abhängig, es hängt vielmehr der Endeffekt vom Organismus ab.

Wenn diese Annahme zutrifft, dann könnten wir alle Syphilitiker in drei Gruppen teilen, deren Grenzen allerdings durch fließende Übergänge fast völlig verwischt wären. A. Eine Gruppe von Fällen, in welche auch die Fälle spontanen günstigen Ablaufes der Lues einzubeziehen wären, in welchen die Abwehrerscheinungen seitens des Organismus und des syphilitischen Infiltrates kräftig sind, so daß sie keines oder nur eines geringen „stimulus“ durch das Quecksilber bedürfen, um ihre volle Wirkung zu äußern. Als Typus hätten wir hier jene zahlreichen Fälle von Frauen anzuführen, die als Neuvermählte von ihren Männern infiziert werden, die Erscheinungen ihrer Frühsyphilis übersehen, mißdeuten, nicht behandeln, von kutanen oder viszeralen Lokalisationen der Spätluës verschont bleiben oder höchstens einige leichte Erscheinungen von Spätluës an der Haut, Gummen, Tubercula cutanea darbieten, die auf Jod rasch schwinden, sonst aber keine weiteren Zeichen von Lues zeigen, bis in ein hohes Alter gesund bleiben und an einer interkurrenten akuten Erkrankung, oder an senilem Ma-

rasmus sterben. Ich kenne aus eigener Erfahrung Fälle dieser Art. In diese Gruppe gehören wohl auch alle für Syphilis empfänglichen Tiere, Affen, Kaninchen, bei denen eine relativ geringe „Stimulierung“ genügt, eine floride oder latente Lues zur Ausheilung zu bringen. *B.* Die zweite Gruppe umfaßt jene Fälle, in denen Maßregeln milder Therapie nicht zum Ziele führen, weil die sämtlichen Abwehrkräfte des Organismus eine geringere Energie entfalten, wo aber durch eine energischere Behandlung der Organismus doch noch im stande ist, die Abwehrrerscheinungen genügend energisch zu gestalten. Gruppe *C* endlich umfaßt jene Fälle, in denen auch die energischste Behandlung nichts zu leisten vermag, da die Abwehrkräfte des Organismus absolut ungenügend sind und auch die Therapie nicht auf die nötige Höhe gebracht werden können.

Diese Auffassung, wenn auch heute nur eine gut gestützte Hypothese, ist deshalb wichtig, weil sie uns doch bezüglich der Therapie gewisse Wege weist. Die älteren Syphilidologen legten neben der Anwendung der Antisymphilitica einen großen Nachdruck auf alle Roborantien im weitesten Sinne des Wortes. Sonne, Luft, milde hydriatische Prozeduren, kräftige Diät, Eisen, Arsen, waren bei ihnen wesentliche Hilfsmittel der Therapie und man versteht deren Bedeutung von dem Augenblick an, wo die Rolle, die der Organismus selbst, dessen Abwehrrerscheinungen spielen, erkannt wird und man zugeben muß, daß in einem, durch hygienische und diätetische Maßregeln gekräftigten Körper auch alle Abwehr- und Reaktionserscheinungen wesentlich energischer sein werden. In den letzten Jahrzehnten hat, soviel ich die Frage übersehen kann, diese Maßregel an Bedeutung verloren. Die chronisch intermittierende Behandlung der Syphilis, die Entdeckung der *Spirochaeta pallida* schoben das rein medikamentöse Moment in den Vordergrund, ließen die hygienisch-diätetischen Maßregel mehr in den Hintergrund treten und ich fürchte, daß in der Richtung noch weiter gegangen werden könnte. Nicht ohne ein gewisses Bangen las ich Neissers Ausführungen in dessen hochinteressanten und an Tatsächlichem reichen „Beiträgen zur Pathologie und Therapie der Syphilis“. Sätze wie: „Auch für die menschliche Therapie kann gar nicht dringend genug darauf hingewiesen werden, wie unumgänglich notwendig ein vollständiger Umschwung unserer Syphilisbehandlung nach dieser Richtung hin ist. Für mich besteht gar kein Zweifel darüber, daß $\frac{9}{10}$ aller Kuren, die in unseren Kulturländern seitens der Ärzte ver-

ordnet werden, weit unter der Grenze des notwendigen bleiben“ und weiter: „Es kommt vielmehr bei dem Gros der Fälle alles darauf an, auf absolut sichere Weise eine große Menge von Quecksilber einzuverleiben“ flößen mir Bedenken ein.

Wenn meine Argumentation die richtige ist, und der Objektive muß zugeben, daß Klinik und Experiment sie zu stützen scheinen, dann werden wir auf dem Wege einer Steigerung der Energie der Behandlung allein nicht zum Ziele kommen. Daß im Primärstadium der Syphilis eine „Abortivkur“ mit allen Mitteln angestrebt werden müsse, gebe ich Neisser unbedingt zu. Meine Klinik beschäftigt sich seit dem Jahre 1904 mit dieser Frage und hat, wie die Arbeit Scherbers (Dermat. Zeitschrift 1911, Heft 6) beweist, ganz gute Erfahrungen in dieser Richtung gesammelt. Ist aber einmal die Aussicht einer Kupierung der Syphilis geschwunden, dann möchte ich doch zu Vorsicht mahnen. Nachdem wir von vornhinein nicht wissen, in welche der oben angeführten drei Gruppen der Einzelfall gehört, müßte von vornhinein die Energie der Behandlung für alle drei Gruppen, also alle Syphilitiker, nach dem Verlangen Neissers wesentlich gesteigert werden. Für die ersten zwei Gruppen würde damit zuviel, etwas überflüssiges geschehen, dem Patienten der dritten Gruppe aber nicht genützt. Aber die Untersuchungen von Neuber, Dohi u. a., die Versuche von Scholz an Hefezellen scheinen doch zu ergeben, daß nur mittlere Dosen von Quecksilber „stimulierend“ wirken, große Dosen im Gegenteil die Energie der Abwehrkräfte schädigen und schwächen. Es wäre immerhin möglich, daß auch die Wirkung des Quecksilbers auf den Menschen eine ähnliche ist. Bei uns in Wien hat vor mehr als 100 Jahren Rust mit seinen „Extinktionskuren“, die dem Organismus große Mengen von Quecksilber zuführten, den Patienten keinen Nutzen geschafft, aber den Antimerkurialismus provoziert, der zweifellos zahlreiche Syphilitiker, durch Abhalten von jeder merkuriellen Therapie geschädigt hat. Ich meine also doch zu etwas Vorsicht und vor Übertreibung warnen zu müssen.

Und nun möchte ich zum Schlusse untersuchen, ob denn die neuere Arsentherapie der Syphilis uns gegenüber dem Quecksilber einen wesentlichen prinzipiellen Fortschritt verspricht, soweit unsere bisherigen klinischen und experimentellen Erfahrungen diese Untersuchung gestatten.

Daß die Anwendung des Arsens bei Syphilis bereits eine sehr alte ist, ist ja allgemein bekannt. Ganz abgesehen von Vogel, Zungenbühler, Gascoin u. a. älteren Ärzten hat v. Sigmund den Wert des Arsens bei der Syphilisbehandlung

mit Nachdruck betont. Rosenthal und Dreyer haben in neuester Zeit diese Frage wieder aufgenommen und mit Injektionen von Acidum arsenicosum in steigender Dosis bei Initialaffekt, papulösem Syphilid und Gumma ganz auffällige Erfolge erzielt. Neisser hat bei Affen auch einige Heilungen mit Acidum arsenicosum zu verzeichnen gehabt. Daß Hans H. Meyer und Gottlieb dem Quecksilber und dem Arsen den gleichen Wirkungscharakter zuschreiben, wurde bereits erwähnt. Aber auch in zahlreichen Einzelheiten finden wir eine auffällige Übereinstimmung in der Wirkung des Quecksilbers und Arsens, des letzteren auch in der Form des Salvarsan. So haben Jacquet und Debat durch Stoffwechseluntersuchungen nachgewiesen, daß dem Salvarsan ebenso wie dem Quecksilber die Fähigkeit zukommt, bei Gesunden und Syphilitischen die Intensität und Qualität der Ernährung zu steigern. Daß dem Salvarsan die starke roborierende Wirkung aller Arsenpräparate zukommt, ist sattsam bekannt.

Daß das Salvarsan in vitro die *Spirochaeta pallida* nicht beeinflußt, wurde von Plaut, Wechselmann u. a. festgestellt und auch wir konnten uns davon überzeugen. Daß es sich auch beim Salvarsan um indirekte Einwirkungen auf dem Wege über den Organismus handelt, hat insbesondere Luchs (Wien. klin. Wochenschrift 1911. 20) wahrscheinlich gemacht, indem er bei Tieren Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen mit Salvarsan heilen oder deren letalen Ausgang hinauschieben konnte, obwohl eine Abtötung der Erreger in vitro nicht erfolgte. Daß zur Erzielung eines symptomatischen Heileffektes beim Menschen auch kleine Dosen, also sehr starke Verdünnungen des Mittels, die allerdings wohl nicht unter eine gewisse Grenze gehen dürfen, ausreichen, mit größeren Dosen kaum mehr zu erzielen sei, als mit kleineren, wurde bereits von vielen Seiten betont. Ganz instruktiv ist in der Richtung die ja auch von vielen anderen Seiten gemachte Erfahrung Wechselmanns, daß eine intramuskuläre oder subkutane Salvarsaninjektion rasches Abklingen der Syphilisercheinungen bedingt, eine Nekrose nach der Injektion sich entwickelt, zur Elimination kommt und in derselben noch reichlich (in Wechselmanns Falle 50%) Arsen nachgewiesen wurde, das also nicht zur Resorption gelangte. Ebenso ist festgestellt, daß die Wirkung des Salvarsans auf das syphilitische Krankheitsprodukt weniger von dessen Spirochaetenreichtum, als dessen Bau abhängt. Die sehr spirochaetenreichen luxurierenden Papeln einerseits, das spirochaetenarme Gumma andererseits schwinden rasch, die Psoriasis palmarum et plantarum langsamer. Daß die Resorption des Infiltrates durch direkten raschen Zerfall der das Infiltrat bildenden Zellen bedingt

wird, hat jüngst N. Efron (Berl. Kl. W. 1911. 49) sowie Krzysztalowicz (A. f. D. u. Syph. 1911. Bd. CX.) nachgewiesen. Daß der Spirochaetenschwund in dem Infiltrate nicht rasch, sondern allmählich, „entsprechend dem klinischen Rückgang der Erscheinungen“ erfolgt, hat Wechselmann (Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol, Berlin, 1911) erwiesen. Daß das Infiltrat zumindest klinisch schwinden kann und lebensfähige Spirochaeten in loco zurückbleiben können, beweisen die auch nach Salvarsan auftretenden, von in loco zurückgebliebenen Keimen ausgehenden Rezidiven. Also auch in dieser Beziehung sind die Verhältnisse denen bei Quecksilber ganz analog.

Aber auch die nach Salvarsan auftretende Herxheimer Reaktion, die im Gegensatze zum Quecksilber, das doch nur in syphilitischen Produkten diese Reaktion auszulösen vermag, auf Salvarsan nicht nur bei Lues, sondern wie erwähnt, auch bei Lupus vulgaris, Lepra, Psoriasis vulgaris, Lichen planus auftritt, läßt sich ungezwungen nur in der Weise erklären, daß dem Salvarsan, wie dem Arsen überhaupt, eine von dem Virus ganz unabhängige, direkte Einwirkung auf verschiedene chronisch entzündliche Infiltrate eigen ist.

Die elektive Wirkung der Arsenpaste bei örtlicher Applikation auf Lupus, Karzinom etc. ist bekannt, scheint aber auch dem durch den Stoffwechsel vertriebenen Arsen zuzukommen, in der Art, daß verschiedene Infiltrate, wegen deren Avidität zu Arsen, das im Organismus kreisende Arsen an sich ziehen und von demselben beeinflusst werden. Und so sehen wir, daß eine ganze Reihe von Umständen dafür spricht, daß auch dem Salvarsan eine direkte parasitizide Wirkung nicht zukommt und dasselbe gleich dem Quecksilber in der Art wirkt, daß es einmal die natürlichen Schutzkräfte des Organismus auslöst und steigert, dann aber auf das syphilitische Infiltrat und über dieses auf das Virus indirekt einwirkt. Ist dieses aber der Fall, dann liegen für die Salvarsanbehandlung die Chancen der Ausheilung des einzelnen Falles ganz analog, wie für die Quecksilberbehandlung auseinandergesetzt wurde und es hängt auch hier die Prognose nicht nur von der Energie der Behandlung, sondern von einem Momente ab, das sich größtenteils unserer Beeinflussung entzieht, jedenfalls aber durch die spezifische Therapie allein nicht beeinflusst wird — von der Resistenz des Organismus.