Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstr. 53

VERLAG:

GEORG THIEME · LEIPZIG

Antonstraße 15

Nr. 36

BERLIN, DEN 4. SEPTEMBER 1919

45. JAHRGANG

Aus der Universitäts-Hautklinik in Bonn.

Notwendige Sicherungen der biologischen Frühdiagnose der Syphilis und Bemerkungen zur Salvarsantherapie.

Von Erich Hoffmann.

Seitdem die Tatsache, daß die frühzeitig erkannte Syphilis mit einer genügend starken Kur (Salvarsan + Hg) heilbar ist, in weiteren Kreisen Anerkennung gefunden hat, ist der Nachweis der *Spirochaete pallida* für die Frühdiagnose noch wichtiger geworden, als er es schon vordem war. Bekanntlich ist auch v. Wassermann, der früher die nach ihm benannte Seroreaktion für die Feststellung der primären Syphilis stets als besonders brauchbar erklärt hatte, nunmehr für die ausschlaggebende Bedeutung des Spirochätennachweises mit aller Entschiedenheit eingetreten und hat sich damit auch zu dem von mir seit vielen Jahren vertretenen Standpunkt bekehrt. Wenn er dabei zwischen primärer seronegativer und primärer seropositiver Syphilis — er nennt diese Perioden vor- und nachwassermannsche¹⁾ — einen Unterschied macht, so ist das insofern richtig, als die frische seronegative Syphilis weit sicherer mit einer Kur geheilt werden kann als die ältere primäre Erkrankung, nicht aber auch hinsichtlich seiner theoretischen Vorstellung, die ihn dazu führt, die seronegative Lues einer Blutspirochätose wie Rekurrens gleichzusetzen, während die seropositive Syphilis erst eine Gewebsinfektion darstelle. Das Syphilisschraubchen ist vielmehr von Anfang an ein Lymph- und Gewebsparasit, wie ich schon im Mai 1905 klar ausgesprochen und durch mikroskopische und Impfbefunde nachgewiesen habe. Schon der Primäraffekt ist der Typus einer hartnäckigen, auch durch die Therapie nur verhältnismäßig langsam zu beeinflussenden Gewebsinfektion, und die indolenten regionären Drüsenschwellungen²⁾, die bereits unmittelbar nach seinem Auftreten beginnen, sind ebenso aufzufassen. Ferner dringen die mit lebhafter Eigenbewegung begabten Spirochäten auch schon frühzeitig in die Blutbahn, und endlich tritt die Wa.R. zwar häufig um die 5. bis 6. Woche nach der Infektion auf, kann aber auch verspätet, und zwar erst kurz vor oder in recht seltenen Fällen selbst nach der Roseola sich zeigen. Ja, es gibt sogar ganz vereinzelte Fälle von seronegativer sekundärer Syphilis, die auch während der Kur bei wöchentlicher Prüfung keinen Umschlag in die positive Wa.R. zeigen.³⁾

Deshalb ist es nicht möglich, eine so scharfe und prinzipielle Scheidung zwischen seronegativer und seropositiver primärer Lues zu machen, und ich kann mich auf Grund vielfacher Erfahrungen nicht entschließen, mit v. Wassermann auf diesen von ihm so scharf gezogenen „biologischen Strich“ zu gehen, so sehr ich aus praktischen Gründen auch für die Unterscheidung beider Stadien der primären Syphilis seit langem eintrete.

Auch im seropositiven Stadium der primären Syphilis gelingt die Abortivheilung mit einer oder besser

zwei durch kurze Pause (8—10 Wochen) getrennten starken Salvarsan-Hg-Kuren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, aber es muß selbstverständlich unser Bestreben sein, die allerbeste Heilungsmöglichkeit auszunutzen und die Syphilis nicht nur innerhalb des seronegativen Stadiums, sondern schon im allerersten Beginn desselben zu erkennen und in Behandlung zu nehmen.

Die Behauptung von Buschke u. a., daß die frühzeitige Erkennung der Syphilis durch den Spirochätennachweis nur in einem Bruchteil der Fälle möglich sei, ist heute wohl allgemein als irrtümlich erkannt worden, und meine Angabe, daß bei richtiger Entnahme des Materials vom Primäraffekt und den regionären Drüsen die Frühdiagnose so gut wie stets gelingt, wird durch eine kürzlich erschienene Arbeit von Habermann und Mauelshagen¹⁾ erneut gestützt.

Gewisse Erfahrungen in der Praxis aber zeigen mir, daß mit der Spirochätendiagnose nicht ganz selten etwas leichtfertig umgegangen wird, und es erscheint mir daher notwendig, auf diese Möglichkeit eines schwerwiegenden Irrtums erneut mit allem Nachdruck hinzuweisen. Ist es schon schlimm, wenn die Frühdiagnose der Syphilis zu Unrecht versäumt oder verzögert wird, so ist es doch ein fast noch unheilvollerer Fehler, wenn der Spirochätennachweis mit nicht genügender Kritik erhoben und „Pseudopallidae“ als echte Syphiliserreger angesehen werden.

Zur Vermeidung einer solchen verhängnisvollen Verwechslung, die nicht nur im Munde durch das Vorkommen von Mund- und Zahnspirochäten, sondern auch an den Genitalien durch das Vorhandensein von Refringens- und Balanitis-Spirochäten möglich ist, habe ich schon von jeher bestimmte Vorschriften gegeben, die darauf ausgehen, diese in ihren feineren Formen oft sehr ähnlichen Schmarotzer auszuschalten. Häufig genügt schon sorgfältige Reinigung der primären Erosionen und Schanker mit physiologischer Kochsalzlösung, besser aber ist es, die Spirochäten im Gewebssaft aus der Tiefe des Schankers oder den regionären Drüsen durch Punktion in der 1905 von mir und neuerdings wieder von Habermann und Mauelshagen geschilderten Weise zu entnehmen. An der Oberfläche aber ist stets die „Hoffmannsche Regel“ zu beachten, welche besagt, daß die *Spirochaete pallida* in Sekretpräparaten nur dann sicher diagnostiziert werden darf, wenn außer dem Typus Pallida keine abweichenden Spirochätenformen vorhanden sind. Leider wird diese von mir stets betonte Regel ebenso vernachlässigt, wie die so einfache und sichere Drüsen- und Sklerosenpunktion, die einen solchen Irrtum ausschließt und bei Verwendung des Dunkelfeldes in gut 90% aller Fälle von primärer Syphilis beim ersten Versuch zu einem sicheren Ergebnis führt. Erst kürzlich zeigte mir wieder ein Fall von eigenartiger Balanitis, wie leicht selbst geübte Untersucher, wenn sie diese Regel nicht beachten, einen verhängnisvollen Irrtum begehen und zu Unrecht die Diagnose Syphilis stellen können.

Einer meiner Assistenten untersuchte einen Patienten, der eine eigenartige, umschriebene Balanitis erosiva zeigte, und fand im oberflächlichen Sekret nach Abtupfen der Erosionen feine Spirochäten, die er für Pallidae hielt. Eine bohnen große, umschriebene, kreisrunde Erosion neben dem Frenulum erschien auch mir klinisch ein wenig verdächtig; da aber Drüsenschwellungen fast völlig fehlten, wurde noch einmal gründlich mit NaCl-Lösung gereinigt, und nun waren die angeblichen Pallidae der Erosion völlig verschwunden und auch in dem geringen Drüsenpunktat

¹⁾ Diese Wochenschrift 1919 Nr. 21.

¹⁾ Diese Bezeichnung kann doch nur die medizinische Epoche vor und nach Aug. v. Wassermann bedeuten und sollte daher nicht angewandt werden. — ²⁾ Diese beginnen nicht, wie manche meinen, erst kurz vor der positiven Wa.R., sondern schon zwei bis drei Wochen vorher. — ³⁾ Einen solchen Fall von L.II, der neben Iritis papulosa eine hochgradige Angina syphilitica zeigte und bei wöchentlicher Prüfung stets negative Wa.R. aufwies, habe ich etwa ein Jahr verfolgt.

keinerlei Parasiten zu finden. Der Fall wurde nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt und zeigte schon nach 48 Stunden sich soweit gebessert, daß jeder Verdacht geschwunden war. Auch fehlten nun *Spirochaetae pallidae* wiederum, und der Kranke ist auch später gesund geblieben. Die hier im Dunkel-feld gefundenen Spirochäten waren der *Pallida* wohl ähnlich, aber es waren auch abweichende Exemplare vorhanden, und der Umstand, daß diese Spirochäten höchstens nur sechs bis sieben Windungen besaßen und die obengenannte „Hoffmannsche Regel“ nicht beachtet wurde, erklärt hier die Fehldiagnose des Kollegen, der an einer großstädtischen Dermatologischen Klinik schon viel untersucht hatte.

Können aber solche Verwechslungen schon in Kliniken vorkommen, so wird das erst recht in der Praxis der Fall sein, und es muß daher mit allem Nachdruck vor unzureichend gesicherter Spirochätendiagnose gewarnt werden. Die strenge Beachtung der obigen Regel (einheitlicher *Pallidatypus* genügend langer Exemplare mit mindestens 8–10 Windungen und sehr dünnem, steil und korkzieherartig gewundenem Faden bei Ausschluß abweichender und größerer Formen) und die prinzipielle Anwendung der Drüsenpunktion, die ja reines Material liefert, in allen irgendwie zweifelhaften Fällen vermögen uns allein vor so schweren Irrtümern zu bewahren.

Ein anderer Fehler, der in der Praxis noch recht oft gemacht wird, ist der, daß die Untersuchung von irgendwie verdächtigen Erosionen usw. an den Genitalien sowie harten indolenten Drüsenanschwellungen selbst geringfügiger Art nicht öfters wiederholt wird und die Materialentnahme nicht mehrmals mit genügender Sorgfalt geschieht. Wie ein positiver Befund nur dann zweifellos ist, wenn „Pseudopallidae“ sicher ausgeschlossen werden, so hat ein negativer Befund nur dann eine gewisse Bedeutung, wenn er trotz sorgfältigster Entnahme des Materials aus der Tiefe des Primäraffektes und der Drüsen sich wiederholt ergibt.

Diese Erfahrungen sind es auch, welche mich bisher veranlassen, die Materialentnahme durch weniger geübte Praktiker nicht zu empfehlen; denn wie die Art der Entnahme für die Entdeckung des Erregers der Syphilis von Fritz Schaudinn als so wichtig anerkannt worden ist, daß er mir die Beteiligung an derselben zugestand, so ist diese auch heute für den diagnostischen Nachweis in verschieden variiert Form das wesentliche und entscheidende Moment. Deshalb halte ich die Einsendung von getrockneten Objektträgerausstrichen oder gar mit Sekret gefüllten Kapillaren oder ausgehöhlten Objektträgern für durchaus nicht gleichwertig und glaube, daß hierdurch die Frühdiagnose häufig erschwert und verzögert und damit die Bekämpfung der Syphilis in verhängnisvoller Weise geschädigt wird, ganz abgesehen davon, daß im Serum wie in künstlichen Nährböden die *Spirochaeta pallida* abweichende Formen und uncharakteristische Bewegungen annehmen kann.¹⁾

Bei einer so wichtigen und folgenschweren Erkrankung wie der Syphilis ist daher die sofortige Zusage des Kranken, ehe irgend ein therapeutischer Eingriff die Diagnose verschleierte hat, an einen in Klinik, Spirochäten- und Serodiagnose erfahrenen Facharzt²⁾ oder eine Beratungsstelle oder Dermatologische Klinik durchaus vorzuziehen und allgemein anzuraten. Nur dann kann die Materialentnahme wirklich zweckmäßig dem Einzelfalle angepaßt und nach Bedarf wiederholt und dadurch die erforderliche Sicherheit erreicht werden. Außerdem wird alsdann dem Kranken oder Verdächtigen auch der Vorteil einer klinischen Begutachtung durch einen erfahrenen Facharzt zu Teil, was, wie ich nie verkannt habe und worin ich Buschke selbstverständlich zustimme, für die Vermeidung von Irrtümern gewiß von größter Bedeutung ist. Keineswegs darf natürlich die Behandlung begonnen werden, ehe die Diagnose völlig gesichert ist; der entgegengesetzte Standpunkt, den Hugo Müller, A. Neisser und Stühmer vertreten, wird von den meisten Syphilidologen in Uebereinstimmung mit mir wohl jetzt allgemein verurteilt.³⁾

¹⁾ Eine Mitteilung über den Wert der einzelnen Methoden wird demnächst Herr Dr. Edmund Hofmann machen. — ²⁾ Vgl. E. Hoffmann, *Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten* 2. Aufl. Bonn 1919 S. 133. — ³⁾ Daß von dieser Regel zuweilen einmal eine Ausnahme gemacht werden kann, gebe ich z. B. für Ehefrauen frisch syphilitisch infizierter Männer zu, da hier der Primäraffekt nicht ganz selten fehlt oder doch verborgen bleibt.

Hierbei muß ich auch auf eine von Blaschko in einem Fortbildungsvortrag¹⁾ gemachte Bemerkung über die Wa.R. zurückkommen. Blaschko spricht da die Meinung aus, daß vor der 6. Woche nach der Infektionsmöglichkeit die serologische Untersuchung zu widersprechen sei, da sie nur verwirrend wirken könne. Hier muß dem bewährten Arzt und Forscher wohl ein Lapsus calami untergelaufen sein, der aber den Praktiker irreführen kann. Denn gerade das Gegenteil lehre ich seit Jahren meine Schüler und, wie ich glaube, mit vollem Recht. Bei jeder auf *Ulcus molle* oder Lues verdächtigen frischen Affektion ist es für mich sehr wichtig, unzweifelhaft festzustellen, ob der Kranke von vornherein eine negative Seroreaktion aufweist und nicht bereits Träger einer älteren latenten oder verkannten Syphilis ist. Können wir doch aus der positiven Wa.R. nur dann sicher auf eine frische syphilitische Infektion schließen, wenn sie vorher bestimmt negativ war. Daher rate ich prinzipiell, die Reinheit des Blutserums sogleich bei der ersten Untersuchung festzustellen und von der 4. bis 5. Woche nach der Infektion an wenigstens wöchentlich einmal fortlaufend die Wa.R. zu prüfen, falls der Spirochätenbefund trotz mehrfacher Entnahme von Gewebssaft aus dem Primäraffekt und trotz wiederholter Drüsenpunktion einmal fehlschlagen sollte, damit dann wenigstens beim ersten Auftreten der Wa.R. die Frühbehandlung eingeleitet werden kann. Wegen der Möglichkeit eines fehlerhaften Ausfalls gebe ich mich dabei weder mit einmaligem positiven noch einmaligem negativen Ergebnis zufrieden und halte nur völlige Hemmung der Hämolyse (2 mal konstatiert) für beweisend. Da in der 7. bis 9. Woche nach der Ansteckung die Sachlage auf diese Weise so gut wie stets geklärt wird — zudem bei sorgsamer Wiederholung der Spirochätennachweis kaum je versagt — so ist diese Prüfung auch praktisch in den seltenen Ausnahmefällen leicht durchführbar und in Anbetracht der Wichtigkeit der Diagnose Syphilis unerlässlich.

Im Anschluß an diese Erläuterungen über die Sicherung der Frühdiagnose der Syphilis seien noch einige Bemerkungen über die Salvarsanbehandlung angefügt. Daß reine Salvarsanbehandlung die primäre Syphilis zu heilen vermag, ist gewiß; aber es fragt sich noch, welches Mittel und welches Behandlungsmaß dafür sicher ausreicht. Die Behandlung von Fr. Lesser und v. Wassermann, daß wenige Neosalvarsanspritzungen genügen, ist durch Dauerbeobachtungen nicht bewiesen und nach meinen Erfahrungen nicht zutreffend; auch für die reine Silbersalvarsantherapie ist der zwingende Beweis noch abzuwarten. Solange hierüber aber volle Sicherheit noch fehlt, rate ich zu einer recht kräftigen Salvarsan-Hg-Kur (8–10 Natr.- oder Neosalvarsanspritzen) auch bei frischster seronegativer Erkrankung, um das hohe Ziel voller Sterilisation in keinem Falle zu versäumen.

Daß bei sekundärer Lues reine Salvarsanbehandlung nicht ohne Gefahr ist, lehrten mich jüngst vier Fälle von Neurorezidiven, die bei kombinierter Behandlung, falls mit Hg. begonnen wird, bekanntlich vermieden werden.

Der eine Patient hatte elf intravenöse Injektionen von Alt-salvarsan (2,65 g), der zweite drei solche von Alt- (0,6 g) und neun von Natriumsalvarsan (5,4 g) erhalten; bei beiden trat fünf Wochen nach der Kur ein typisches Neurorezidiv mit noch kaum nachweisbarer Veränderung der Spinalflüssigkeit auf (nur geringe Zellvermehrung, undeutliche Globulinvermehrung, negative Wa.R. bis 1 cm); die klinischen Erscheinungen bestanden in dem ersten Fall in rechtseitiger Fazialis- und Akustikusparese, im zweiten in doppelseitiger Neuritis optica und Abduzensparese rechterseits; in diesem Falle war die Sachs-Georgische Reaktion, angestellt am inaktivierten Lumbalpunkt, positiv. Der dritte Fall zeigte schnell vorübergehende Fazialisparese kurz nach der ersten Salvarsannatriuminjektion ohne Hg-Vorbehandlung. Der vierte Fall war anderwärts mit Neosalvarsaninjektionen ohne Hg behandelt worden und zeigte einseitige Fazialis- und Akustikusparese etwa acht Wochen nach Kurschluß.

Schon wenn 1 oder 2 Hg. sal.-Spritzen oder 4 bis 6 Einreibungen von 3 bis 5 g Ung. cin. der ersten Salvarsaninjektion vorausgeschickt werden, wie ich das ja für die kombinierte Kur bei Lues II empfehle, bleiben derartige Schädigungen zu Beginn der Behandlung aus, ebenso auch nach starken kombinierten Kuren. Bei der reinen Silbersalvarsanbe-

¹⁾ Zschr. f. ärztl. Fortb. 1919.

handlung habe ich, wie ausdrücklich betont sei, solche unliebsamen Ereignisse noch nicht beobachtet.¹⁾ Aber auch dies Mittel kann, wie Knopf und Sinn aus meiner Klinik mitgeteilt haben, neben Hg gegeben werden, und die Wa.R. wird, wie vergleichende Beobachtungen lehren, dadurch entschieden schneller negativ gemacht. Wie moderne Antimerkurialisten dazu kommen, diese Kombination als Kunstfehler zu bezeichnen; ist unerfindlich und ein ganz ungerechtfertigter Vorwurf.

Zum Schluß möchte ich noch auf ein Symptom²⁾, das wir seit Jahren kennen, die Aufmerksamkeit lenken. Es ist dies der hohe Anstieg der Körpertemperatur auf 39—41°, der bei primärer Syphilis fast regelmäßig der ersten Salvarsaninjektion (ohne Hg-Vorbehandlung) folgt, während er bei sekundärer Lues seltener ist. Er erklärt sich leicht aus dem plötzlichen Zerfall der *Spirochaetae pallidae* und Freiwerden von Endotoxinen, an welche der Organismus im primären Stadium noch nicht so gewöhnt ist wie im sekundären.

Die Leitsätze, welche der Arzt bei der Erkennung und Behandlung der frischen Syphilis zu beachten hat, sind demnach folgende. Bei jeder noch so unscheinbaren Affektion der Genitalien usw., wie Wundscheuern, Balanitis, Herpes, Ulzera, ist auf Syphilis sorgfältig zu fahnden und die genaueste mikroskopische Untersuchung auf *Spirochaetae pallidae* nicht nur im Oberflächensekret, sondern im Gewebssaft von Primäraffekten und regionären Drüsen mit Hilfe der Punktion eventuell mehrfach durchzuführen. Hierbei ist die Gefahr der Verwechslung mit „Pseudopallidae“ durch Beachtung der „Hoffmannschen Regel“ und Entnahme aus der Tiefe (Punktionssaft) zu vermeiden. In solchen Fällen ist die sofortige Zusendung des Kranken an einen erfahrenen Spezialisten von allergrößter Bedeutung für sein weiteres Schicksal und der Zuschickung von Präparaten oder Reizserum in Kapillaren entschieden vorzuziehen.

Jede antiseptische und spezifische Behandlung muß bei unklaren Affektionen unterbleiben, bis in einwandfreier Weise der Spirochätennachweis geführt worden ist. Die abortive Heilung mittels einer starken kombinierten Hg-Salvarsannatriumkur gelingt bei seronegativer primärer Syphilis so gut wie sicher, kann aber mit zwei genügend starken derartigen Kuren (mit 8—10wöchigem Intervall) auch bei seropositiver Primärsyphilis fast regelmäßig erzielt werden. Auch für die ganz frische sekundäre Syphilis genügt diese Behandlung in der Mehrzahl der Fälle zur frühen Ausheilung. Jedenfalls wird durch diese Zweikurenmethode der Gefahr von Neurorezidiven³⁾ sowie von hochansteckungsfähigen äußerlichen Rückfällen in weitgehender Weise vorgebeugt. Bei hartnäckiger und älterer sekundärer Syphilis sind dafür aber 3—4 kombinierte Kuren notwendig.⁴⁾