Ich glaube demgemäß, daß wir zwar in jedem Falle alle Vorteile des neuen Mittels ausnützen sollten, aber nach wie vor die Pflicht haben, an einer chronischen Behandlung der Syphilis festzuhalten. Freilich, das alte, uns früher durch unsere Unkenntnis über den in jedem einzelnen Falle bestehenden Status aufgedrungene Schema der chronisch-intermittierenden Behandlung (7 bis 8 Kuren im Laufe der ersten drei — vier — fünf Krankheitsjahre) brauchen wir nicht mehr festzuhalten, denn

1. die Serodiagnostik eröffnet die Hoffnung, eine Trennung vorzunehmen in die Gruppe der ungeheilt bleibenden latenten Fälle, die man weiter behandeln muß, und in die Gruppe der schnellgeheilten, bei denen eine weitere Behandlung natürlich überflüssig wird. Leider läßt sich in praxi diese Trennung nur sehr schwer durchführen; denn die Erfahrung hat uns jetzt schon gelehrt, daß selbst nach mehrfachen negativen Reaktionen sich wieder Rezidive und positive Reaktion einstellen. Abwarten heißt also auch hier, erworbenes Terrain verlieren!

2. Aber auch für diejenigen, welche an der chronischen Behandlung festhalten, erhebt sich jetzt die Frage, ob man chronisch-intermittierend oder chronisch-permanent behandeln soll. Zu berücksichtigen ist einerseits die Möglichkeit der Angewöhnung und Giftfestigkeit, anderseits die Möglichkeit, daß sich bei der chronisch-permanenten Behandlung die entwicklungshemmenden Eigenschaften der angewandten Medikamente besonders entfalten.

Wenn wir alle diese Tatsachen überblicken, so kann wohl niemand in Abrede stellen, daß die Syphilistherapie im Laufe der letzten Jahre enorme Fortschritte gemacht hat, namentlich mit Bezug auf die Möglichkeit, der Syphilisverbreitung entgegenzuarbeiten.

Was dem einzelnen Kranken geleistet wird, um ihn schnell von der Krankheit zu befreien und sie milder zu gestalten, das dient natürlich der Allgemeinbekämpfung der Syphilis als Volksseuche und soziale Kalamität. Je eher, je schneller und je bequemer wir den einzelnen Kranken ungefährlich, nicht ansteckend machen können, umso geringer wird die Zahl der Infektionsquellen. Und damit muß und wird nicht nur die Zahl der Syphilitischen sinken, sondern auch die Zahl derjenigen, welche jetzt zu Tausenden und Abertausenden den schweren Nachkrankheiten und einem vorzeitigen Tode verfallen. Und weil wir jetzt schon wissen, daß gerade nach diesen Richtungen hin das neue Ehrlichsche Mittel eine wunderbare Waffe gegen die Syphilis darstellt, deshalb ist das Gefühl unserer Dankbarkeit und Bewunderung für Ehrlich so groß und von Herzen kommend. Freilich wird die Indolenz und die Unwissenheit der Menschen dafür sorgen, daß die Syphilis auch in Zukunft nicht aussterben wird. Wir müssen ja auch, da weder die Syphilis selbst noch ihre Behandlung eine Immunität herbeiführt, mit sehr viel mehr Reinfektionen rechnen als bisher; aber bessere Zustände als die jetzigen sind sicherlich erreichbar. Und weil wir diese Ueberzeugung haben dürfen, so ist es unsere, der Aerzte, Pflicht, mit Energie die wunderbaren Erfolge der Forschungen auf diagnostischem und therapeutischem Gebiete auszunützen, damit der Menschheit zugute komme, was in den letzten Jahren von der Wissenschaft geschaffen worden ist. Und man wird es uns Deutschen, denke ich, nicht verübeln dürfen, wenn wir mit Stolz feststellen, daß die Forscher, denen wir diese Fortschritte verdanken, mit Ausnahme von Metschnikoff und Roux durchweg unsere Landsleute sind: Schaudinn und Hoffmann und Wassermann und ich selbst und Bruck und Uhlenhuth und schließlich Paul Ehrlich, dem wir das Vollkommenste, über das die Syphilistherapie bisher verfügt, verdanken! Nennt man mit Recht die Syphilis die „Geißel der Menschheit", so dürfen wir ihn mit demselben Recht als einen Wohltäter der Menscheit bezeichnen! —

II.

Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich** (Frankfurt a. M.) (mit anhaltendem Beifall begrüßt):

Die Generalia des neuen Mittels sind Ihnen allen als berufenen Fachleuten genau bekannt. Ich kann mich daher auf einige kurze Mitteilungen beschränken. Es handelt sich hier zunächst um die spezifische Wirkung des Mittels. Die Spirochäten verschwinden bei ausreichender Dosis in 24 bis 48 Stunden; dauert es länger, so ist das meiner Ansicht nach ein Zeichen dafür, daß die Dosis zu klein oder die Resorption ungenügend war, oder aber daß es sich um einen arsenfesten Spirochätenstamm handelt.

Eine zweite Tatsache, die für die spezifische Eigenschaft des Präparats 606 spricht, ist die Bildung spezifischer Antikörper. Es ist ja bekannt, daß man schon lange gesucht hat, wirkliche Antikörper, die eine spezifische Heilwirkung auf die Syphilis auszuüben imstande sind, festzustellen. Besonders A. Neisser hat einen Teil seiner besten Arbeit auf die Lösung dieses Problems verwandt. Nun scheint es, als ob bei Anwendung des „606" aus Gründen, die ich nachher berühren werde, die Bildung von Antikörpern relativ leicht vor sich geht. Die ersten Beobachtungen, die dafür sprachen, rühren von Taege und Duhot her. Dieser beobachtete an einer syphilitischen, stillenden Mutter, die mit 606 behandelt und geheilt wurde, daß dabei auch eine außerordentlich günstige Beeinflussung der Lues des Säuglings eintrat. Später haben Raubitschek, Dobrowicz u. a. eine größere Zahl gleicher Beobachtungen mitgeteilt.

Da nun Arsen in der Milch bei den mit 606 behandelten stillenden Frauen nicht oder nur in minimalen, therapeutisch nicht in Betracht kommenden Mengen nachweisbar war und außerdem 606, per os gereicht, auch in größeren Dosen nur eine geringe Wirkung ausübt, so muß man annehmen, daß bei dem erwähnten Heileffekt Antikörper eine Rolle spielen. Es würde sich also um ein Analogon der von mir vor langer Zeit beschriebenen Säugungsimmunität handeln. Ein Beweis für diese Schlußfolgerung ist von Marinesco, Plaut, Scholtz, L. Michaelis durch die Beobachtung geliefert worden, daß das Serum von Patienten, die mit 606 geheilt wurden, nach der Injektion einen kurativen Einfluß auf syphilitische Produkte, besonders bei Neugeborenen, ausübt.

Freilich muß ich betonen, daß diese Serumwirkung im allgemeinen nicht ausreicht, um eine volle Heilung zu erzielen; denn wenn von 1000 Spirochäten auch nur eine zurückbleibt, so genügt diese, um ein Rezidiv hervorzurufen. Immerhin ist dieses Verfahren ebenso wie die Heilsäugung an behandelten Müttern zur Behandlung der Syphilis Neugeborener sehr geeignet, weil sie schonender sind als die direkte Behandlung mit 606. Denn bei der letzteren stellen sich leicht nach anfänglich glänzender Beeinflussung schwerere Ernährungsstörungen ein, die auf das plötzliche Zugrundegehen der Spirillen und das dadurch bewirkte Eindringen von Endotoxinen in den Blutkreislauf zurückzuführen sind. Eine solche Ernährungsstörung kommt bei der Serum- und Säugungsimmunität nicht vor, da offenbar die hierbei in Aktion tretenden Antikörper eine giftneutralisierende Wirkung besitzen. Kinder, die infolge einer solchen Säugung sich auf dem Wege zur Heilung befinden, dürften nunmehr eine Injektion von 606 ohne Schädigung ertragen, da es sich jetzt nur noch um eine geringe Menge freiwerdender Endotoxine handelt.

Eine dritte spezifische Wirkung ist die Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion. Aus einer großen Zahl von Beobachtungen geht hervor, daß die positive Wassermannsche Reaktion nach der Injektion von 606 negativ wird; einzelne Autoren haben diesen Umschlag bei 90% ihrer Fälle konstatiert, während andere nur einen geringen Prozentsatz gefunden haben. Auf die Erklärung dieser Differenzen will ich hier nicht näher eingehen. In scheinbarem Widerspruch zu diesen Feststellungen steht die Tatsache, daß in manchen Fällen (Frühstadien der Primäraffekte, in vereinzelten Fällen von maligner Syphilis) der umgekehrte Verlauf beobachtet wurde, d. h. daß eine ursprüng-

lich negative Reaktion nach der Injektion zunächst positiv wurde. Diese Erscheinung ist so zu erklären, daß in solchen Fällen die Zahl der Spirochäten zu klein ist, um die Wassermannsche Reaktion auszulösen, daß aber nach der durch die Injektion von 606 bewirkten Auflösung der Spirochäten die Gesamtmenge der Endotoxine zur Resorption gelangt und dadurch eine positive Reaktion hervorruft. Daraus geht übrigens hervor, daß die Wassermannsche Reaktion im letzten Grunde eine Reaktion des Organismus auf den zur Resorption gelangten Inhalt (Stoffwechselprodukte, Endotoxine) der Spirochäten darstellt.[1])

Das Verhalten der Wassermannschen Reaktion ist für die Beurteilung der 606-Behandlung von größter Bedeutung. Zunächst muß man sagen, daß ein Fall, welcher die Reaktion nach der Behandlung behält, als ungeheilt anzusehen ist. Schwindet aber die Reaktion, so haben wir zwei Möglichkeiten zu unterscheiden. Es kann sich einmal um eine wirkliche Heilung handeln, die durch das andauernde Verschwinden der Reaktion angezeigt wird. Es kann sich aber auch nur um eine vorübergehende negative Phase handeln; sie kommt dadurch zustande, daß durch die Injektion die Zahl der Spirochäten sehr verringert wird und der Rest nicht imstande ist, die Reaktion auszulösen. Erst wenn diese sich wieder vermehrt haben — die hierzu erforderliche Zeit schwankt nach der Zahl der restierenden Spirochäten, nach der Menge und der Art der gebildeten Antikörper, nach der Intensität der Schädigung der überlebenden Spirochäten — kommt auch eine Reaktion wieder zustande. Es ist daher das erneute Positivwerden der Reaktion gleich zu setzen einem Rezidiv ohne äußere Erscheinungen und ist daher eine Indikation dafür, eine neue Injektion vorzunehmen.

Sie ersehen aus diesen Betrachtungen, daß diese Behandlung nicht so einfach ist, wie manchmal dargestellt wurde. Es wird Aufgabe der Zukunft sein, alle behandelten Fälle in gewissen Zeiträumen immer wieder zu untersuchen, da nur auf diesem Wege ein sicheres Bild von der Heilwirkung zu gewinnen ist. Für die praktische Durchführung dieses Programms wäre es von großem Werte, wenn eine Methode der Wassermannschen Reaktion gefunden würde, die auch vom praktischen Arzt sicher ausgeführt werden kann. Anscheinend ist ja der Autor der Reaktion selbst auf dem besten Wege, dieses Desiderium zu erfüllen.

Eine vierte spezifische Wirkung des 606-Mittels tritt in folgender Erscheinung hervor. Von verschiedenen Seiten ist übereinstimmend berichtet worden, daß Patienten, die monatelang wegen luetischer Erkrankung der Zunge oder der Rachenorgane keinen festen Bissen schlucken konnten, wenige Stunden nach einer Injektion imstande waren, feste Speisen beschwerdenfrei aufzunehmen.

Bei einem Patienten mit Gumma der Tonsille, das zwei Monate vergeblich behandelt war, wurde um zwei Uhr eine Injektion gemacht. Um sieben Uhr, fünf Stunden später, konstatierte der Arzt, daß der Patient zu seiner größten Freude ein belegtes Butterbrot ohne Schmerzen schlucken konnte. Ein Patient mit Irisexsudaten, der nur auf 1 m einen Finger zu sehen vermochte, konnte drei Stunden nach der intravenösen Injektion von 0,4 sich auf 5 m selbst im Spiegel sehen und nach 20 Stunden kleine Druckschrift lesen. Bei einem Gumma des Schädels waren nach drei Stunden die Schmerzen verschwunden. Eine Roseola verblaßte in drei Stunden.

Aehnliche Fälle sind in großer Zahl berichtet. Wie ist diese Schnelligkeit der Beeinflussung zu erklären? Anatomische Veränderungen können z. B. bei einem Gumma der Tonsille nach wenigen Stunden noch nicht eingetreten sein. Es kann sich also wohl nur um eine funktionelle Wirkung, speziell um eine Beseitigung der Schmerzen handeln. Man muß annehmen, daß die Schmerzen abhängen von Sekretionsprodukten der Spirochäten, die durch das injizierte 606 neutralisiert werden, ähnlich wie ein Toxin durch sein Antitoxin.

Nun gibt es gewisse Beobachtungen, die gegen diese Anschauung zu sprechen scheinen, daß nämlich nach der Injektion erhöhte Reizerscheinungen beobachtet werden; am deutlichsten treten sie in einem Phänomen hervor, das als Herxheimersche Reaktion bekannt ist und darin besteht, daß ebenso wie nach Einleitung einer Quecksilberkur die vorhandenen Exantheme sich verstärken. Die erste derartige Beobachtung, von der ich gehört habe, stammt aus Italien. Bei den ersten Versuchen, die dort sehr vorsichtig von Prof. Truffi mit außerordentlich kleinen Dosen (0,025—0,05) unternommen wurden, trat die Herxheimersche Reaktion in ausgesprochener Weise ein. In diesen Fällen handelt es sich wohl darum, daß die Parasiten nicht sofort abgetötet, sondern zunächst gereizt wurden und in diesem Zustande eine erhöhte Menge Toxine produzierten. Ich fasse also die Herxheimersche Reaktion und ähnliche Erscheinungen als eine ungenügende Wirkung der Injektion, als ein Zeichen auf, daß die angewandte Dosis zu klein ist, namentlich wenn sie verspätet, erst 24 Stunden nach der Injektion, auftreten.

Ich komme nun zur Besprechung der therapeutischen Taktik. Ich habe von vornherein alle Arsenikalien als nicht unbedenklich angesehen und mir gesagt, daß es notwendig sein müßte, ein solches differentes Mittel erst in ausgedehntestem Maße auszuprobieren. Man kann selbstverständlich nicht verlangen, daß ein Mittel, welches im Körper die Parasiten abtötet, vollkommen unschädlich sein soll. Aber, meine Herren, der Giftbegriff ist ein relativer. Sie können vielleicht 50 000 Soldaten chloroformieren ohne Todesfall. Bei gewöhnlichem Krankenmaterial ist die Mortalität seit mehreren Jahrzehnten etwa 1 auf 2060 bis 2080. Würden Sie aber Herzkranke oder ähnliche Patienten chloroformieren, so würden Sie 1—2% oder eine noch höhere Mortalität haben. Die Mortalität des Chloroforms ist also nicht konstant, sondern hängt ab von der Qualität des Menschenmaterials. Dieses Gesetz gilt auch für alle anderen Mittel. Die Erprobung eines Heilmittels hat ihre besonderen Schwierigkeiten dadurch, daß man auf Patienten stoßen kann, die eine angeborene Ueberempfindlichkeit besitzen und daher durch die Anwendung des Mittels schwer gefährdet werden können. Ich habe nun das Glück gehabt, bei unseren Versuchen mit „606" von Herrn Prof. Alt (Uchtspringe) und Herrn Prof. Iversen (St. Petersburg) auf das beste unterstützt zu werden. Herr Prof. Alt hat besonders an Paralysen, später mit seinem Oberarzt Herrn Hoppe und Herrn Oberarzt Schreiber (Magdeburg) an frischer Syphilis gearbeitet, und er hat als erster dabei die wunderbaren Heilerfolge konstatiert, während Iversen gleichzeitig und unabhängig davon Recurrens-Studien gemacht und den Nachweis erbracht hat, daß nach einer Injektion von 606 die Recurrens definitiv heilt und alle Rückfälle vermieden werden.

Aber, meine Herren, mit diesen Feststellungen war nur ein Teil der Aufgaben erfüllt; ich hielt es, bevor ich das Mittel in die Praxis geben wollte, für notwendig, daß an 10- bis 20 000 Fällen Beobachtungen vorliegen, damit man ganz genau wissen könnte, wie groß die Gefahrchancen sind und unter welchen Umständen sie auftreten. Dabei mußte ich mir der großen Schwierigkeiten bewußt werden, die damit verknüpft sind, daß man nicht bei den Versuchen aller Forscher mitwirken kann und daß in einem größeren Betriebe Schäden auftreten können, die durch peinliche Sorgfalt hätten vermieden werden können.

Es war nötig, eine Reihe von Resultaten zunächst zu veröffentlichen, denn erst wenn Mitteilungen publiziert sind, können weitere Kollegen Mut gewinnen, Versuche anzustellen. Auch konnte sich die weitere Vervollkommnung der Anwendungsweise nur durch eine freie, von mir unabhängige Publikation vorteilhaft entwickeln. Zunächst haben also die Herren Wechselmann (Berlin), Neisser (Breslau), Michaelis (Berlin), Dörr und Pick (Wien), Zechmeister, Glück (Serajevo) die Prüfungen vorgenommen, später habe ich einer großen Reihe von andern bewährten Fachmännern auf ihren Wunsch das Mittel übergeben. Mir stehen jetzt Berichte über ungefähr 10 000 behandelte Fälle zur Verfügung, in Wirklichkeit dürften aber erheblich mehr Patienten mit Injektionen behandelt sein, da viele Behandlungsstellen noch nicht gemeldet haben.

Es hat sich nun die erfreuliche Tatsache ergeben, daß das Mittel im allgemeinen keine besonderen Gefahren bietet, daß vor

[1]) Auf diese Weise vermag bei zweifelhaften Fällen eine Injektion von 606 in differentialdiagnostischem Sinne von Bedeutung zu werden. Ein Positivwerden der Wassermannschen Reaktion beweist, wie Wechselmann hervorgehoben hat, den syphilitischen Charakter der Affektion.

allem nicht die geringste Augenschädigung beobachtet worden ist. Insbesondere darf ich wohl sagen, daß unter der großen Zahl von Fällen nur ein einziger Todesfall (in Jena) beobachtet ist, wo es sich um eine Patientin gehandelt hat, die ihrem Leiden an sich nicht hätte erliegen müssen. Aber es handelte sich um eine schwächliche Person mit tertiärer Lues des Kehlkopfes, bei der — aus äußeren Gründen — eine Injektion mit einer sauren Lösung gemacht wurde, einer Lösung, die besonders stark lokal reizte. Ich glaube also, es handelt sich bei diesem Todesfall um eine Shockwirkung, die mit den neueren Anwendungsweisen, wie ich hoffe, wird vermieden werden können.

Die andere Gruppe von Todesfällen, die kaum ein Dutzend erreichen dürfte, betrifft ausschließlich Patienten mit schweren Affektionen des Nervensystems, also Tabes mit Cystitis und Kachexie, mit bulbären Erscheinungen, ferner Patienten mit ausgedehnter kortikaler Erweichung und ähnliche Fälle. Bei einem dieser Fälle hat die mikroskopische Untersuchung folgenden Befund ergeben, den ich im Wortlaut mitteile:

Die mikroskopische Untersuchung hat ja nun aber bei der verstorbenen Kranken gezeigt, daß an der Stelle des Austritts des N. phrenicus aus dem oberen Halsmark die vorderen Wurzeln in erkranktes (infiltriertes) Gewebe eingebettet waren und leichte degenerative Veränderungen zeigten. Es ist sehr wohl möglich, daß infolge der Reaktion auftretende Reiz- oder Schwellungszustände (Oedeme?) durch Kompression des schon vorher leicht erkrankten N. phrenicus die plötzliche Atemlähmung hervorgerufen haben.

Wenn dieser Fall nun auch an und für sich betrübend ist, glaube ich doch, daß er von prinzipieller Bedeutung sein kann, insofern er zeigt, daß bei syphilitischen Erkrankungen im oberen Halsmark bei Anwendung von Hata größte Vorsicht nötig ist! Leider sind diese Erkrankungen, wie auch in unserem Fall, nicht immer mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Nun, meine Herren, bin ich durchaus nicht dagegen, daß man einmal auch einen verlorenen Fall injiziert, wenn man die Hoffnung hat, daß er sich dadurch bessern kann. So verfährt auch der Chirurg, der eine Operation vornimmt, auch wenn sie sehr gefährlich sein sollte. Aber wenn unter solchen Umständen ein Unglücksfall passiert, dann darf man diesen Ausgang nicht auf das Mittel schieben und sagen, das 606 sei gefährlich. Daß man auch bei sehr dubiösen Fällen etwas mit dem Mittel wagen und erreichen kann, dafür seien einige Beispiele angeführt.

Ein Patient mit schwerer Epilepsie, der zwei Jahre in einer Irrenanstalt war, wurde injiziert. Danach bekam er einen furchtbaren epileptischen Anfall, sodaß der Arzt glaubte, daß der Kranke jede Minute sterben könnte. Der Patient kam aber nicht nur mit dem Leben davon, sondern war auch nach vier bis fünf Tagen in erheblicher Weise gebessert, er kann jetzt sprechen, schreiben und lesen. Bei einem Fall schwerster Lues mit Pneumonie nahm der Arzt trotz der Agone des Patienten eine Injektion vor: der Patient entfieberte in wenigen Stunden und war nach acht Tagen so wohl, daß er nur mit Mühe abgehalten werden konnte, das Krankenhaus zu verlassen.

Es gibt also eine Reihe von Fällen, bei denen man trotz der Gefahr die Injektion vornehmen kann. Wir dürfen es aber nur tun, wenn wir die Hoffnung haben, den Patienten im günstigsten Falle Rettung zu bringen. Bei schweren Paralytikern, glaube ich, daß es doch sehr gefährlich ist, derartige Versuche zu unternehmen. Selbst wenn es gelänge, einen dieser Patienten zu heilen, so wäre doch sein Cerebrum so zerstört, daß er vielleicht kein nützliches Mitglied der menschlichen Gesellschaft werden könnte.

Wenn also unter diesen Umständen auch infolge des Mittels einige Male der Tod eingetreten ist, so betrifft es doch sämtlich nur Patienten, die eo ipso verloren gewesen wären, deren Prognose ungünstig gewesen ist. Und doch handelt es sich hier nicht um eine direkte Vergiftung des Nervensystems durch das Mittel, sondern die Schädigung ist eine indirekte, ganz entsprechend den Anschauungen, zu denen Alt gelangt ist. Es handelt sich hier um ein Analogon der Herxheimerschen Reaktion, mit dem Unterschiede, daß sie an lebenswichtigen Zentren aufgetreten ist und daher sekundär Gefahr bringen kann. Ganz bekannt sind die Gefahren einer solchen lokalen Reaktion beim Tuberkulin, z. B. bei der Tuberkulose des Pons, wo infolge der Reaktion Todesfälle eintreten können. Man darf daher auf Grund dieser Fälle das Mittel noch nicht als Nervengift bezeichnen. Was Buschke darüber gesagt hat, kann man nicht anerkennen.[1])

Eine zweite Kontraindikation bilden die Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. So ist mir z. B. ein Fall bekannt, wo ein Patient injiziert wurde und unmittelbar danach starb. Es zeigte sich ein Aneurysma, dessen Wandung geplatzt war. Der Patient wäre natürlich wahrscheinlich in absehbarer Zeit auch ohne Injektion gestorben. Mit dem Urteil: post hoc ergo propter hoc, muß man auch bei solchen Beobachtungen vorsichtig sein. Ich habe selbst während meiner Assistentenzeit einen Epileptiker gesehen, bei dem durch eine fallende Schüssel ein Anfall ausgelöst worden ist, dem der Patient erlag. Aber ich glaube trotzdem, daß man bei Gefäßerkrankungen, die schon zu einem größeren pulsierenden Aneurysma oder zu stenokardischen Anfällen geführt haben, die Injektion unterlassen soll. Selbst wenn man die Spirochäten entfernt, wird in solchen Fällen die schwere Gefäßerkrankung mit ihren Folgeerscheinungen bestehen bleiben.

Ein wesentlicher Nutzen würde durch die heutige Diskussion erreicht werden, wenn sich die versammelten Fachmänner besonders über die Technik aussprechen wollten. Ich verstehe darunter nicht so sehr die Art der Lösung als die Höhe der Dosen. Im allgemeinen wirkt ja immer am schnellsten die intravenöse Injektion, und sie scheint auch von kräftigen Individuen mit 0,4 bis 0,5 g gut vertragen zu werden. Weiterhin wirkt am besten die alkalische Lösung, die zuerst von Alt und Iversen erprobt wurde; sie hat nur den Nachteil, daß sie ziemlich schmerzhaft ist. Dagegen hat die neutrale Emulsion von L. Michaelis und Wechselmann den Vorzug, daß die Schmerzhaftigkeit anfänglich geringer ist. Zwischen diesen beiden Formen kann man wählen; ob die eine oder die andere besser vertragen wird, hängt zum Teil nach meiner Ansicht von der Beschaffenheit des Individuums ab. Bei Neurasthenikern, bei Alkoholikern, bei Leuten, die sehr schmerzempfindlich sind, oder bei denen der Schmerz eine unangenehme Reaktion des Herzens hervorruft, wird die neutrale Lösung vorzuziehen sein, während in allen andern Fällen, wo man auf die Schmerzhaftigkeit nicht Rücksicht zu nehmen hat, wohl die alkalische Lösung als die am meisten wirksame und theoretisch beste in Betracht zu ziehen wäre.

Ich glaube, daß in Zukunft eine Kombination der intravenösen und subkutanen Injektion angebracht wäre, die zuerst von Iversen ausgeführt, mir aber unabhängig davon von verschiedenen Seiten, von Neisser, Alt und noch anderen, als in Vorbereitung stehend bezeichnet worden ist. Ich glaube, daß bei sonst gesunden Individuen die Doppelinjektion nach Iversen zu empfehlen ist. Dem Patienten werden 0,4 bis 0,5 g intravenös injiziert, und nach zwei bis vier Tagen wird eine subkutane oder intramuskuläre Injektion vorgenommen, die dann natürlich mit einer der weniger schmerzhaft wirkenden Methoden (neutrale Emulsion nach Michaelis und Wechselmann; Paraffinemulsion nach Volk und Kromayer) erfolgen müßte. Es ist verständlich, daß durch dieses Vorgehen eine Schnellwirkung, die das Gros der Spirochäten zur Abtötung bringt, mit einer Dauerwirkung zur Vertilgung eines eventuell wiederstandsfähigen Restes kombiniert wird.

Außerordentlich wichtig ist ferner die Frage nach der Höhe der Dose. Die Dose hängt nach meiner Ansicht ab von der Qualität der Kranken. Ich kann zurzeit keine allgemeine Zahl angeben. Ich glaube, daß man nach Alt bei Nervenerkrankungen die Dosis klein wählen und nicht über 0,4 hinausgehen soll, denn wir müssen uns darüber klar sein, daß wir hier Individuen gegenüberstehen, die überempfindlich sind und von seiten ihres Herzens oder des Zentralnervensystems unangenehm reagieren können. Dabei ist in Betracht zu ziehen, daß bei den Krankheiten des Zentralnervensystems offenbar die Spirochäten in sehr geringer Zahl vorhanden sind, sodaß auch wahrscheinlich

[1]) Wenn Buschke als weiteren Beweis der Neurotropie die in vereinzelten Fällen nach glutäalen Injektionen beobachteten Peroneuslähmungen hinstellt, so ist hier zu bemerken, daß es sich um rein lokale Erscheinungen handelt, die mit der Injektionsart zusammenhingen und die auch bei anderen ätzenden Substanzen, insbesondere auch beim Hg, vorkommen können. In solchem Fall ist nicht das Mittel, sondern der behandelnde Arzt neurotrop.

kleinere Mengen ausreichen, um eine Abtötung der Spirochäten zu erzielen. Dagegen scheint es mir geboten, bei den gewöhnlichen syphilitischen Affekten, insbesondere bei Primäraffekten, möglichst große Dosen, 0,7—0,8 g und ev. noch höher, ev. mit Wiederholung anzuwenden, da hier alles darauf ankommt, die Infektion so schnell wie möglich radikal zu beseitigen.

Sollte im Laufe der Zeit nach längerer Beobachtung sich ergeben, daß bei einer größeren Anzahl von Fällen eine definitive Heilung nicht erreicht werden kann, so steht nicht das mindeste entgegen, die 606-Kur mit anderen bewährten Maßnahmen lokaler oder allgemeiner Art zu kombinieren. Im ersten Beginn war es ja geboten, die Heilwirkung von 606 als solche kennen zu lernen und die Resultate nicht durch Kombinationsmittel zu verschleiern. Nachdem nun aber die spezifische Wirkung als sicher festgestellt ist, steht in Zukunft der Verwendung von Adjuvantien nichts im Wege, von meiner Seite um so weniger, als ich schon seit langem die Prinzipien der Kombinationsbehandlung als besonders aussichtsreich bezeichnet habe. Es handelt sich darum, den Parasiten möglichst an verschiedenen Seiten gleichzeitig anzugreifen.

Um nun einen klaren Einblick in die Heilmöglichkeit zu gewinnen, ist es notwendig, mittels der Wassermannschen Reaktion die Patienten fortlaufend zu kontrollieren. Eine solche Kontrolle ist sehr wichtig für die Therapie. Leider ist die Zeit, die bisher seit Beginn unserer Untersuchungen bei der Syphilis selbst verstrichen ist, noch viel zu gering, um über diese Frage etwas Bestimmtes sagen zu können. Ich betrachte es daher als ein besonderes Glück, daß wir durch die vorhergehenden Arbeiten Alts und Neissers über die Wirkung des Arsenophenylglyzins bei der progressiven Paralyse Beobachtungsmaterial von ein- bis zweijähriger Dauer besitzen. Das Arsenophenylglyzin hat im Wesen genau dieselben Wirkungen wie 606, nur mit dem Unterschied, daß das Präparat häufiger Nebenwirkungen ausübt, die seine Anwendung im großen hindern. In Uchtspringe ist festgestellt worden, daß ungefähr 16% der Paralytiker ihre Wassermannsche Reaktion verloren haben und ein fast ebenso großer Teil, 20%, eine Abschwächung erkennen ließen. Es hat sich nun gezeigt, daß bei erstgenannten 16% in einem Zeitraum von zwei Jahren die Reaktion nicht wieder eingetreten ist, und ich glaube, das ist eine Tatsache, die uns mit den besten Hoffnungen in die Zukunft blicken läßt.

Vielleicht darf ich noch anführen, daß das Mittel auch bei andern Affektionen wirkt. Ich möchte dabei anschließen an den schönen Vortrag, den Herr Wassermann heute Vormittag[1]) gehalten hat. Es ist möglich, daß das 606, wenn es auch ursprünglich auf Spirochäten eingestellt war, noch eine Reihe Parasiten „im Zerstreuungskegel" trifft. Als solche Leiden möchte ich an erster Stelle die Framboesie nennen, deren Erreger (Spirochaeta pertenuis) ja der Syphilisspirochäte so nahe steht. Nichols hat im Tierversuch, Strong bei Menschen eine glänzende Heilwirkung erzielt.

Weiterhin käme in Betracht Recurrens, bei der Iversen die Therapia sterilisans magna mit kleinen Dosen erfolgreich durchgeführt hat. Ferner ist bei Malaria gleichzeitig von verschiedenen Seiten, insbesondere von Nocht-Werner und Iversen mitgeteilt worden, daß bei gewissen Formen, insbesondere bei Febris tertiana, 606 auch eine kräftige Heilwirkung ausübt. Ich verweise hier auf die Publikatonen der erstgenannten Autoren in No. 34 und 39 der Deutschen medizinischen Wochenschrift.[1])

Auch bei Trypanosomerkrankungen, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen (Schlafkrankheit) sind Heilwirkungen des 606 beobachtet. Endlich scheint es noch, als ob bei der Variola ein gewisser Effekt zu erzielen wäre. Eine Nachricht hierüber ist mir von Herrn Dr. Haller (Saratow) zugegangen. Er schreibt über den zweiten seiner Fälle:

Der zweite Fall betrifft ein 13jähriges Mädchen, welches in seinem Leben noch niemals geimpft war. Es war vom Lande schon krank angekommen und wurde mir am vierten Tage der Erkrankung zugestellt, wo die Variolapapeln nur im Gesichte sich zu Pusteln umgewandelt hatten. Im Gesichte war keine heile Stelle, desgleichen an den Händen. Die Arme und Beine waren wenig befallen, am Bauche waren nur vereinzelte Papeln.

Gleich nach der Einlieferung habe ich ihr 0,3 Arsenobenzol intravenös eingespritzt. Am nächsten Morgen war die Temperatur von 39,6 auf 37,2 gefallen und war bis zum Suppurationsstadium nicht gestiegen. An den Stellen, an welchen die Papeln nicht vorgebildet waren, traten auch keine auf, so ist der Bauch und Rücken fast ganz frei, die Extremitäten wenig befallen, am Gesichte und den Händen ist es eine Variola confluens. Die Pusteln haben sich nicht in charakteristischer Weise entwickelt: es fehlt die zentrale Delle, und die ganze Pustel stellt ein dünnhäutiges Eiterbläschen dar. Augenblicklich trocknen die Pusteln ein und, soviel ich an den Stellen, wo die Krusten abgefallen sind, z. B. am Gesicht, merken kann, ist das Stratum Malpighi ganz heil, sodaß wahrscheinlich gar keine Narben zurückbleiben werden. Seit 24 Jahren bin ich Arzt, seit 18 Jahren stehe ich der Infektionsabteilung vor, aber bis jetzt sind mir derartige Kranke noch immer gestorben.

Es handelte sich zwar nur um zwei Fälle; da sie aber von einem zuverlässigen Arzt beobachtet sind, so kann man vielleicht Hoffnungen hegen, und dies um so mehr, als es Dr. Lewis Marks gelungen ist, bei Kaninchenversuchen mit Vakzine den Nachweis für die Wirksamkeit des Mittels für den Tierversuch zu erbringen.

Ich bin nun zum Schlusse gelangt und glaube die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol wirklich ein Mittel darstellt, das für die menschliche Therapie, speziell für die der Syphilis, aber auch für andere Erkrankungen eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes bedeutet, eine Bereicherung um ein spezifisches Heilmittel, dessen Wert und Wirkung bei allen Stadien der Syphilis nicht mehr angezweifelt wird, dessen Unentbehrlichkeit für bestimmte Formen allseitig anerkannt ist. Ich habe auch auseinandergesetzt, daß die Anwendung des Präparates keine Gefahren bietet, wenn die oben angeführten Kontraindikationen nur genau beachtet werden. Ich bin der Ueberzeugung, daß es nicht so leicht sein wird, ein ähnliches Mittel zu finden, das sich durch einen gleich hervorragenden therapeutischen Effekt auszeichnet, ohne irgend erhebliche Nebenwirkungen darzubieten. Es liegt daher m. E. keine Veranlassung vor, schon jetzt ein Präparat „607" zu suchen und im Streben nach zukünftigem Bessern das vorhandene Gute zu vernachlässigen. Auch bei diesem noch liegt ein reiches Feld wissenschaftlicher Betätigung vor. „Die Pfosten sind in den Grund getrieben; nun gilt es zu bauen das fertige Haus."

III. Prof. Dr. **K. Alt**, Direktor der Landesheilanstalt in Uchtspringe:

Am 6. September vorigen Jahres erhielt ich von Herrn Geheimrat Ehrlich einen sehr ausführlichen Brief, in welchem er sich eingehend über die bei Anwendung des Arsenophenylglycins von uns getroffenen Vorsichtsmaßregeln erkundigte, um sie den Tropenärzten bei Behandlung der Schlafkrankheit anzuempfehlen. Der Schlußpassus enthielt die Anfrage, ob ich bereit sei, ein neues, in seinem Institut hergestelltes und als besonders antispirillös befundenes Präparat erstmalig in der menschlichen Pathologie zu erproben. Diese Anfrage betraf das damals nur den allernächsten Mitarbeitern Ehrlichs bekannte, heute von allen Medikamenten in der ganzen Kulturwelt am meisten genannte Präparat 606.

Der Passus des Ehrlichschen Briefes und meiner Antwort lautete: Dann wollte ich Ihnen heute noch einen anderen Punkt unterbreiten. Herr Dr. Hata, der bei mir arbeitet, hat neuerdings ein Präparat geprüft, das auf Rekurrensspirillen weit energischer wirkt, als das Arsenophenylglyzin. Man ist damit in der Lage, mit Hilfe einer einzigen Injektion Ratten und Mäuse, die mit Rekurrens infiziert waren, der Heilung zuzuführen, was mit keinem einzigen unserer vielen Präparate möglich ist. Wir haben auch einen Versuch bei einem kolossalen Schanker der Testes am Kaninchen angestellt (Virus Bertarelli). Nach einer einzigen großen Injektion war am nächsten Tage das Filtrat weich geworden; außerdem waren die Spirochäten, die vorher massenhaft vorhanden, vollkommen geschwunden. Es hat sich dann in ein paar Tagen eine nekrotische Platte ausgebildet, die abgestoßen wird. Ich glaube daher, daß dieses Präparat für Spirochäten viel mehr leisten würde als Arsenophenylglyzin, und wollte Sie fragen, ob Sie eventuell Lust hätten, auch

[1]) Siehe diese Wochenschrift No. 40.

[1]) Auch die Hühner-Spirillose, bei der zuerst von Uhlenhuth der Wert des Atoxyls erprobt worden war, heilt 606 in glänzender Weise.