

Über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie mit besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und deren Vermeidung.

Von

P. Ehrlich.

Es ist ja allgemein bekannt, daß die Anwendungsform des Salvarsans im Laufe der Zeit wichtige Modifikationen erfahren hat, und daß es erst allmählich gelungen ist, die Technik herauszubilden. Es ist daher nach meiner Ansicht bedenklich, alle Resultate, die mit den so verschiedenen Behandlungsmethoden erzielt worden sind, gleichmäßig zu verwerten; man sollte vielmehr die Statistiken, je nach der Art und Intensität der Behandlung, trennen und eine strenge Scheidung vornehmen zwischen den Resultaten einer einmaligen kleinen Injektion und denjenigen einer intensiv durchgeführten systematischen Kur.

Was nun die Nebenwirkungen des Salvarsans betrifft, so hat sich herausgestellt, daß eine große Reihe von anscheinend toxischen Nebenerscheinungen nicht dem Salvarsan zur Last gelegt werden kann, sondern daß sie — wie Wechselmann zuerst betont hat — auf die Anwesenheit von Keimen im destillierten Wasser zurückzuführen sind (Wasserfehler). Auch bei tadelloser Technik und vollkommen einwandfreier Beschaffenheit des Wassers können zwar, wie sich herausgestellt hat, Reaktionen bei Syphilitikern auftreten, aber in solchen Fällen handelt es sich fast ausnahmslos um das Frühstadium der Lues, in welchem der ganze Organismus mit Spirochäten übersät ist. Offenbar kommt in diesen Fällen das Fieber dadurch zustande, daß durch das Salvarsan auf einmal eine große Menge Spirochäten abgetötet wird, die eine pyrogene Reaktion auslösen. Aber diese Reaktion unterscheidet sich von der durch den Wasserfehler bedingten dadurch, daß — wie Brückler¹⁾ zuerst betont hat — die Fieberreaktion erst 3—6 Stunden nach der Injektion beginnt und die Temperatur allmählich ansteigt, während

¹⁾ Dermatolog. Zeitschrift 1912, Nr. 2.
Zeitschrift für Chemotherapie. 1912.

Frostgefühl und stärkeres Unbehagen gewöhnlich nicht auftritt und die ganzen Erscheinungen überhaupt nur unbedeutend sind. Außerdem ist das „Spirillenfieber“ meist auf die erste Salvarsaninjektion beschränkt. Im Gegensatz hierzu setzt die durch den Wasserfehler bedingte Temperatursteigerung schon in den ersten Stunden post injectionem, meist mit Schüttelfrost ein, (siehe McIntosh u. Fildes).

Natürlich wird bei vorhandenem Wasserfehler — und ich verweise hier auf die Arbeit von Yakimoff und Kol-Yakimoff¹⁾ — die Intensität der Erscheinungen abhängen von der Menge und Art der im Wasser enthaltenen Bakterien, weiterhin auch davon, ob eine vollkommene Sterilisation des Wassers erreicht wurde, oder ob noch lebende Keime zurückgeblieben sind. Klinisch können wir zwei Arten von Wasserfehler unterscheiden: einen sehr seltenen, den ich als „perniziösen“ Wasserfehler bezeichnen möchte und der dadurch charakterisiert ist, daß alle injizierten Personen lange und schwer erkranken. Solche Fälle sind beobachtet von Galewsky-Dresden, in Tula, in Triest, Klausenburg und Paris. Schwer erkrankte Patienten, insbesondere solche mit chronischem Meningismus oder schweren Veränderungen im Zentralnervensystem, können dieser Form des Wasserfehlers unterliegen. Glücklicherweise sind offenbar derartige auxotoxe Bakterien wohl nur ein sehr seltenes Vorkommnis.

Die zweite Art ist der „gewöhnliche“ Wasserfehler. Derselbe verläuft viel milder und macht nur vorübergehende Erscheinungen, offenbar weil die Wasserbakterien im allgemeinen keine Auxotoxie des Salvarsans auslösen. Immerhin kann es nicht gleichgültig sein, wenn dem Organismus eine so große Menge Bakterien, und sei es auch in abgetötetem Zustande, einverleibt wird; hat doch Müller-Graz²⁾ nachgewiesen, daß in dem destillierten Wasser der Apotheken von 6 Millionen bis 1500 Millionen Keime in 1 cm enthalten sein können. Ich werde Veranlassung nehmen, später bei Besprechung der Neurorezidive noch auf diesen Punkt näher zurückzukommen.

Eine weitere Nebenwirkung des Salvarsans sind die Thrombosen. Die lokalen Thrombosen, die an der Injektionsstelle auftreten, haben ihre Ursache fast ausschließlich in einer zu starken Alkalinität der Injektionsflüssigkeit, wie zuerst Darier & Cottenot³⁾

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49; 1912, Nr. 3.

²⁾ Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 1.

³⁾ Presse médicale 1911, No. 22.

hervorgehoben haben. Das Salvarsan als solches scheint dagegen auf gesunde Endothelien keine schädigende Wirkung auszuüben, wie wohl am besten aus der Tatsache hervorgeht, daß Dr. Fehde-Berlin bei einer ganzen Reihe von Patienten 6%ige alkalische Salvarsanlösungen intravenös ohne Nachteil injiziert hat. Diese Tatsache spricht nach meiner Ansicht in klarster Weise dafür, daß das Salvarsan als solches keine endothelschädigende Wirkung ausüben kann. In stark konzentrierter saurer Lösung ruft Salvarsan bei Mensch und Tier ausgedehnte Koagulation des Blutes hervor, die zu einer Thrombose der Lungenkapillaren führen kann. Aber derartige Vorkommnisse sind außerordentlich selten und werden wohl in Zukunft, wenn man darauf achtet und nur verdünnte, genügend alkalisierte Lösungen anwendet, ganz vermeidbar sein.

Weiterhin sind zuerst von Gaucher, Gougerot und Guggenheim¹⁾, später von Clingstein²⁾ einzelne Fernthrombosen, die auf eine gefäßschädigende Wirkung des Salvarsans zurückgeführt werden, beschrieben worden. Es handelt sich hier um ausgedehnte Eiterungen, die sonderbarerweise in der Glutäalgegend aufgetreten sind und die von den Autoren auf eine unter dem Einfluß des Salvarsans erfolgte Thrombose zurückgeführt werden. Es ist aber bei dieser Erklärung ganz dunkel gelassen, in welcher Weise die Eiterung entstanden sein soll, da eine aseptische Thrombose eine solche Konsequenz bekanntermaßen nicht nach sich zieht; Eiterungen deuten immer auf die Anwesenheit von Bakterien oder deren Stoffwechselprodukten hin. Wenn wir nun hören, daß die beschriebenen Thrombosen nicht an verschiedenen Stellen des Organismus auftraten, sondern an den beschriebenen, ausschließlich für die Quecksilberinjektionsbehandlung gewählten Lieblingsstellen, so werden wir ungezwungen dahin geführt anzunehmen, daß diese Glutäalleitungen, die eine Mimikry einer Quecksilberinjektion darstellen, wohl mit vorhergegangenen Quecksilberinjektionen in Zusammenhang stehen könnten. Injiziert man einem derartigen Patienten mit chronischer Quecksilbernekrose ein stark bakterienhaltiges Wasser, so werden sich die toten und die lebenden Bakterien am Orte der Injektionsstelle lokalisieren und so Eiterungen hervorrufen können.

Eine weitere sehr wichtige Frage betrifft die sogenannten Neurorezidive, die ich hier anführe, weil sie im Anfang vielfach

¹⁾ Soc. française de Dermat. et de Syphiligraph. 2. IX. 1911.

²⁾ Dermatolog. Zeitschrift 1911, Nr. 12.

als Ausdruck einer direkten Schädigung des Zentralnervensystems durch das Salvarsan aufgefaßt wurden. Ich habe gleich von Anfang an auf Grund der mir zugegangenen Berichte erklärt¹⁾:

„Die beschriebenen, meist in Knochenkanälen eingeschlossene Hirnnerven betreffenden Störungen sind nicht toxischer Natur, sondern syphilitische Manifestationen. Sie rühren von vereinzelt, bei der Sterilisation der Hauptmasse übrig gebliebenen Spirochäten her und kommen auch nach Hg-Behandlung vor. Die auffallenden klinischen Symptome verdanken sie nicht ihrer Ausdehnung, sondern ihrem anatomischen Sitz. Ihrem geringen Umfang bzw. Spirochätengehalt entsprechend veranlassen sie keine Wassermann-Reaktion und sind gewöhnlich durch erneute spezifische Behandlung prompt zu beseitigen. Es handelt sich also um keine konstitutionellen Rezidive, sondern um letzte Überbleibsel aus der vorhergegangenen Sterilisation.“

Seit dieser Zeit ist eine große Reihe von Publikationen erfolgt, die sich mit diesem Gegenstand befassen, und es neigt sich doch jetzt die allgemeine Ansicht dahin, daß es sich bei diesen Affektionen um wirkliche Syphilisrezidive handelt und nicht um eine Arsenschädigung des Nervensystems durch das Salvarsan. Ich verweise in dieser Beziehung auf die sehr sorgfältigen Zusammenstellungen von Benario, aus denen ersichtlich, daß nach Quecksilber genau dieselben Affektionen gar nicht so selten vorkommen und daß diese Rezidive weiterhin durch antisiphilitische Kur — Quecksilber oder Salvarsan — der Heilung zugeführt werden können.

Die Achse, um die sich der Streit auch jetzt noch dreht, besteht in der Tatsache, daß diese Neurorezidive an bestimmten Stellen in einer außerordentlich unangenehmen, mit dem früheren Status gar nicht zu vergleichenden Häufigkeit sich eingestellt haben. Ich verweise in dieser Beziehung hauptsächlich auf die Statistik der Fingerschen Klinik, auf der etwa in 10% der behandelten Fälle diese unangenehmen Komplikationen beobachtet wurden, die insbesondere die Veranlassung zu der ablehnenden Haltung des bekannten Klinikers abgaben.

Ich habe von Anfang an betont, daß diese Resultate keine allgemeine Gültigkeit haben können, da an anderen Behandlungsstätten quoad Neurorezidive weit günstigere Resultate erzielt worden sind. Demgegenüber ist eingewendet worden, daß diese scheinbar

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 51. Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 1.

günstigen Resultate nur dadurch zustande gekommen seien, daß eben ein großer Teil der injizierten Patienten sich der Weiterbeobachtung entzogen hätte und daß daher die anscheinend geringe Zahl der Neurorezidive nur auf eine unzureichende Beobachtung zurückzuführen sei. Ich halte (vgl. Benario) diese Annahme für unrichtig und beziehe mich hier insbesondere auf die Resultate, die in verschiedenen Ländern in Militärhospitalern erzielt worden sind, wo es sich also um ein längere Zeit hindurch genau beobachtetes und kontrolliertes Material handelt.

In der österreichischen Armee, speziell auch im Wiener Garnisonlazarett sind z. B. 2300 Fälle vorwiegend mit einmaliger Injektion behandelt worden. Von diesen zeigten irgend welche Störungen nervöser Art 22 Fälle, eigentliche Neurorezidive sind dagegen nur 8 beobachtet worden, entsprechend 0,35%. 7 von diesen Neurorezidiven sind durch antisiphilitische Kur zur Heilung gelangt, während bei einem Fall an einem Auge ein Defekt zurückgeblieben ist. Ganz entsprechend sind die Erfahrungen in der amerikanischen Armee. Nichols hat 1200 Fälle der amerikanischen Armee behandelt, von denen nur 3 ein Neurorezidiv gezeigt haben, und ähnlich liegen die Verhältnisse in England, wo Gibbard 392 Fälle behandelt und nur 1 Myelitis gesehen hat. In Deutschland endlich hat G Jennerich bei 500 Militärfällen nur 2 Neurorezidive konstatieren können.

Wir sehen also, daß bei einem Gesamtmaterial von ungefähr 4400 Fällen 14 Neurorezidive vorgekommen sind, = 0,32%. Und selbst wenn wir annehmen, daß durch Ausschalten aus dem Dienst ein gewisser Bruchteil der Patienten sich schließlich der Kontrolle entzogen hat, so ist dieser Teil doch mit 25% der Gesamtbehandelten sicher nicht zu niedrig veranschlagt, so daß wir beim Militär in den verschiedenen Ländern auf eine Gesamtzahl von Neurorezidiven von etwa 0,42% kommen, die sicher nicht höher, vielleicht gar kleiner ist als bei der früheren Quecksilberbehandlung.

Andererseits ist diese Feststellung von größter Wichtigkeit, weil sie auf die Ursache dieser Erscheinung doch vielleicht ein gewisses Licht zu werfen geeignet ist. Ich hatte früher angenommen, daß dieses Vorkommen von Neurorezidiven sich in einfachster Weise durch den Zustand einer fast vollkommenen Sterilisation, einer *Sterilisatio fere absoluta* erklären ließe, indem vereinzelt zurückgebliebene Keime sich an Ort und Stelle zu größeren Herden ausbilden, und daß dementsprechend das Neurorezidiv

ein Monorezidiv darstellt. Ich habe schon vor langer Zeit den Vergleich mit der Kulturplatte herangezogen: Sät man auf eine Platte Tausende von Keimen aus, während auf eine andere nur ein oder zwei Keime kommen, so wird man sehen, daß auf der ersteren massenhaft kleine Kolonien sich entwickeln, während auf der zweiten nur 1—2 Riesenkolonien wachsen. Es ist eben der Ausschluß jeder Konkurrenz, der bei der Sterilisatio fere completa das energische Wachstum der Einzelherde begünstigt. Dem entsprechen auch die Erscheinungen, die an den Organen, insbesondere an der Haut zur Beobachtung kommen; ich erwähne hier nur die von Thalmann beschriebene Erscheinung der Pseudoschanke nach intensiver Quecksilberbehandlung, der sich in der Salvarsanperiode eine große Anzahl analoger Beobachtungen angeschlossen haben.

Für die Deutung der Verhältnisse sind aber gerade die im österreichischen Militär gewonnenen Beobachtungen außerordentlich wichtig insofern, als ja von diesen Stellen fast ausschließlich mit einer einmaligen Injektion behandelt worden ist, die in einem Teil der Frühfälle zur Sterilisation sicher nicht ausreichend war. Es hätte also, wenn ausschließlich die ungenügende Sterilisation schuld an diesen Verhältnissen getragen hätte, entsprechend meiner Theorie die Zahl der Neurorezidive ebenfalls eine höhere sein müssen. Nun muß ich allerdings hervorheben, daß die Versuche, die zuerst im Wiener Garnisonlazarett von Prof. Doerr im Verein mit O.-Stabsarzt Früh auf vorgenommen wurden, sich von Anfang an durch die allerstrengste Asepsis ausgezeichnet haben, deren Erfolge sich zuerst darin geltend machten, daß die Injektionen im allgemeinen ohne die so häufig beobachteten Nebenerscheinungen, — Nekrosenbildung, Abszesse usw. — verlaufen sind. Und gerade diese Tatsache ist es, die mir ein helles Licht zu werfen scheint auf die Ursache dieser Nebenerscheinungen. Es ist immer von mancher Seite behauptet worden, daß bei der exzessiven Häufung der Neurorezidive ein gewisses Reizungsmoment unverkennbar sei; dieses Reizungsmoment kann ich aber nicht auf das Salvarsan, das — wie vermutet wurde — eine schädigende Wirkung auf Nerven oder Gefäßwände ausüben sollte, zurückführen, sondern es scheint mir, daß hier eine versteckte Wirkung von Bakterienendotoxinen vorliegen könne. Auf der Fingerschen Klinik z. B. sind ja nach den Beschreibungen von ihm und Mucha Nebenerscheinungen, die wir auf den Wasserfehler zurückführen, in relativ gehäufter Weise vorgekommen. Re vera war es ja zur damaligen Zeit, wo diese Fehlerquelle noch ganz unbekannt war, immer ein

mehr oder minder glücklicher Zufall, wenn sich kein Wasserfehler eingeschlichen hat.

Wenn nun in die Blutbahn eine große Menge abgetöteter Bakterienleiber injiziert wird, so wird man sich fragen müssen, welches ihr Schicksal sein wird. Daß solche Elemente von den Phagozyten aufgenommen werden, wissen wir ja seit Metschnikoff; andererseits sind auch gereizte Endothelien befähigt, in besonderem Maße derartige korpuskuläre Elemente aufzunehmen. Wenn also unter dem Einfluß des Salvarsans spezifische Herde entzündlich reagieren, und wenn zu gleicher Zeit eine große Menge Bakterienleichen (ob immer Leichen?) in das Blut gelangen, so wird die Folge sein, daß diese Bakterien sich in den reagierenden Herden, speziell in deren Peripherie anhäufen und sich auf diese Weise ein Bakterieninfarkt der betreffenden Herde ausbildet. Daß nun eine massenhafte Anhäufung von Bakterienproteinen in entzündlichen Geweben keine ganz gleichgültige Sache darstellt, wird man ohne weiteres verstehen können. Dieselben werden nach allgemeinen Begriffen eine chronische Entzündung hervorrufen, und diese ist es, die nach meiner Ansicht das Reizmoment abgegeben hat. Sind nach einmaliger Salvarsaninjektion — und um diese handelt es sich bei Neurorezidiven fast stets — einzelne Keime im Innern erhalten geblieben, so können diese unter dem Einfluß der bakteriellen Entzündung in lebhaftere Wucherung geraten und so Anlaß zu Neurorezidiven geben¹⁾.

Wie dem aber auch sei, so ist die Ursache der Neuro- resp. Meningorezidive immer darin zu suchen, daß einzelne Spirochätenkeime sich der Sterilisation entzogen haben; und daß solches in der Tat der Fall ist, geht wohl am besten daraus hervor, daß alle die Stellen, die von Anfang an energisch und kombiniert behandelt haben, von dieser Plage der Neurorezidive stets verschont geblieben sind. Und jetzt, wo die Prinzipien einer ausreichenden Maximalbehandlung klargelegt sind und der Wasserfehler an vielen Stellen vermieden wird, erfolgt von allen Seiten die Bestätigung, daß die Neurorezidive zu einer gar nicht mehr in Betracht kommenden Quote reduziert sind.

¹⁾ Auf diese Weise dürfte es zu erklären sein, daß Finger so zahlreiche Reaktionen gar nicht spezifischer Art bei seinen intravenösen Salvarsaninjektionen beobachtet hat. Diese sind nach meiner Ansicht nicht auf das Salvarsan, sondern auf die gleichzeitig zugeführten Bakterien zu beziehen, die sich z. B. an allen entzündlichen Herden anhäufen und diese in Reaktion versetzen können. Auch die von ihm beobachteten Fälle von generalisierter Tuberkulose, die an anderen Stellen kaum vorgekommen sind, und sicher nicht in dem Maße, dürften in analoger Weise zu erklären sein.

Ich komme nun zu der so außerordentlich wichtigen Frage der Todesfälle, die nach Salvarsananwendung eingetreten sind und die gerade in Frankreich, besonders in Paris, nach allen Richtungen hin so eingehende Beleuchtung pro und contra — die zur Klärung der Sachlage so außerordentlich viel beigetragen hat — erfahren haben. Eine kritische Zusammenstellung dieser Fälle ist auf Veranlassung von Prof. Oltramare durch Dr. Dreyfus¹⁾ vorgenommen worden; dieselbe umfaßt etwa 150 Todesfälle. Oltramare²⁾ äußert sich darüber wie folgt:

„Toutes ces défalcations faites, il nous reste toutefois plus d'une douzaine de morts attribuables à l'agent lui-même, et particulièrement à son action sur le rein ou à ses propriétés neurotropes, et qui sont les suivantes: cas d'Almkvist, Fischer, Kannengießer, Tucker, Luque, Morata, Hallopeau, Brocq, Oltramare, Caraven, de Beurmann, Ravaut, Peugnier, Duigou, Finger, (3 cas) et Queyrat. Une étude détaillée de chacun de ces cas nous permettra encore de reconnaître qu'il y a souvent lieu d'incriminer la dose ou la répétition trop fréquente des injections, et d'en tirer des conclusions plutôt rassurantes pour l'avenir.“

Mir war die Aufhellung der Ursachen von Todesfällen stets besonders wichtig, und ganz besonders gilt dies von den nach Salvarsaninjektion eingetretenen Todesfällen von Lues im Frühstadium. Die Todesfälle nach Salvarsan zerfallen in zwei Gruppen:

1. die sehr seltenen Fälle, bei denen der Tod unter ausgedehntem Exanthem mit eventueller Beteiligung der Leber eintrat. Ich glaube, daß dieser Symptomenkomplex, der bei der intramuskulären Injektion überwiegend ist, auf einen Arsenizismus zurückzuführen ist, insofern als er in genau derselben Weise auch bei anderen Arsenikalien, insbesondere dem Arsenophenylglycin eintritt. Bei der großen chemischen Verschiedenheit, die zwischen Arsenophenylglycin und Salvarsan besteht, glaube ich, daß die Identität der Krankheitserscheinungen auf eine gemeinschaftliche Wurzel hindeutet. Ich vermute, daß es sich in diesen Fällen um die Abspaltung von arseniger Säure handeln könnte. Beim Arsenophenylglycin habe ich die Überzeugung gewonnen, daß besonders diese Form nicht selten im Zusammenhang steht mit einem Wasserfehler. Mit der Syphilis als solcher hat dagegen diese Erscheinung nichts

¹⁾ Étude critique des cas de mort attribués au salvarsan. Thèse No. 383 de Genève

²⁾ Revue médicale de la Suisse romande 1912. No. 3.

zu tun, da sie bei ganz verschiedenartigen Krankheiten (Recurrens, Schlafkrankheit) auftreten kann; es besteht hier ein Gegensatz zu der allerwichtigsten Gruppe von Fällen, in denen ein akuter Tod unter Hirnerscheinungen: Meningismus, Encephalitis hämorrhagica, Hirnswellung aufgetreten ist, da diese Erkrankungen, soweit ich übersehe, fast ausschließlich bei syphilitischen Patienten mit Prozessen im zentralen Nervensystem beobachtet worden sind.

Derartige Nervenerkrankungen lassen sich in zwei Gruppen scheiden, nämlich

a) solche, bei denen unmittelbar nach der ersten Injektion die pathologische Störung sich einstellt und

b) in die wichtigere Gruppe, bei welcher die erste Injektion anscheinend gut vertragen wurde, während die zweite Injektion das bekannte schwere Symptom bald hervorrief. Insbesondere ist es die zweite Kategorie, die einer Erklärung viele Schwierigkeiten entgegenstellt; bei der ersten Gruppe handelt es sich nach unseren Ermittlungen meist um technische Fehler, die verschiedener Art sein können:

I. Es existiert eine Reihe von Fällen, von denen ich schon einige Beispiele angeführt, in denen ein perniziöser Wasserfehler vorgekommen ist (wegen der Kasuistik siehe Abhandlungen über Salvarsan, Bd. II., Schlußbemerkungen)¹⁾.

II. Eine weitere Gruppe bilden Fälle, die außer ihrer Syphilis anscheinend keine Erkrankung zeigten, bei denen aber durch die Sektion schwere Organerkrankungen festgestellt wurden, wie schwere chronische Nephritis und Hepatitis, Addison, Lymphosarkom.

III. Eine dritte Gruppe von Fällen betrifft Patienten, bei denen schon während des Lebens schwere, zum Teil irreparable Veränderungen des Herzens erkannt worden sind. In diesen Fällen, die ich von Anfang an als ganz besonders gefährdet hingestellt hatte, handelt es sich gewöhnlich darum, daß zu große Dosen injiziert worden sind. Wenn man sich bei jedem derartigen Fall die Frage

¹⁾ In dieser Beziehung möchte ich nur auf einen Fall hinweisen, der von Gaucher (Bulletin de l'Acad. de Médecine No. 6, 1912) zitiert wurde und der den von Dr. Jahoub im bulgarischen Hospital zu Konstantinopel beobachteten Frühfall betrifft. Herr Dr. Bujes, Chefarzt der Abteilung, schrieb mir unter dem 30. April 1912 folgendes: „Ich glaube, daß doch nur das angewandte destillierte Wasser schuldtragend ist, wie ich nach mühevoller Untersuchung feststellen konnte. Ich erlaube mir dies zur gefl. Kenntnis zu bringen, da seither 73 intravenöse Injektionen mit steigenden Dosen bis 0,8 ohne geringste Erscheinungen ausgeführt wurden.“

vorlegen würde: „Würdest du in einem solchen Falle Chloroform in Anwendung ziehen?“ und wenn man bei dem geringsten Dubium sich auf die wiederholte Anwendung kleiner Salvarsandosens — wie dies von vielen Seiten erfolgreich durchgeführt worden ist, beschränken würde, würden diese Todesfälle eliminiert sein.

2. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei manifesten Erkrankungen des zentralen Nervensystems, bei denen die beschriebenen Todesfälle fast ausschließlich auf Anwendung zu großer Dosen, häufig in Verbindung mit dem Wasserfehler, zurückzuführen sind. Schon der erste Salvarsanerprober, Alt, hatte auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht, in derartigen Fällen kleine Dosen anzuwenden. Auch hatte Alt hervorgehoben, daß unter dem Einfluß des Salvarsans Reaktionen der erkrankten Teile stattfinden, die eine Exazerbation der Krankheitssymptome auslösen könnten. Nach meiner Ansicht handelt es sich hier um eine Art Herxheimerscher Reaktion, die um so intensiver ausfallen wird, je größer die angewandte Salvarsandosis ist und je spirillenreicher die im Zentralnervensystem oder dessen Häuten befindlichen Herde sind. Es handelt sich also um ein Analogon der Herxheimerschen Reaktion auf die Haut.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch die Tatsache, daß alle Umstände, die eine meningeale Reaktion verstärken können, besonders schädigend wirken. Von der einfachen Lumbalpunktion wissen wir, daß es notwendig ist, die punktierten Patienten einige Tage im Bett zu halten. Wenn man einen solchen Patienten aber nach der Punktion einer langen, ermüdenden Eisenbahnfahrt aussetzen würde, dürfte es nicht Wunder nehmen, wenn derselbe an schwerstem Meningismus erkrankte. Und dementsprechend wird es auch nicht überraschen, daß bei einem ungarischen Staatsanwalt, über den Marschalko berichtet hat, der Exitus letalis eingetreten ist, nachdem derselbe unmittelbar nach einer Salvarsaninjektion, die wahrscheinlich mit einem Wasserfehler verbunden war, sich den Anstrengungen einer 500 km weiten Eisenbahnreise aussetzte. Ganz ähnlich verhält es sich, wenn sich unmittelbar nach der Injektion Alkoholexzesse, große körperliche Überanstrengungen (Tanzen, Reiten) angeschlossen haben.

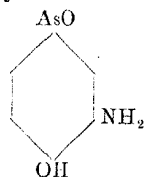
Einer andern mehr versteckt liegenden Fehlerquelle bin ich kürzlich auf die Spur gekommen. Das erste von mir erprobte Arsenikale, das Arsenophenylglycin ergab bei den hier in Frankfurt zuerst behandelten Fällen von 67 Syphilispatienten 10% Nervenerscheinungen, die in einem Fall sogar zum Exitus geführt hatten.

Bei der späteren Erprobung aber ist der Schaden — wie aus dem Bericht von Neisser hervorging — nicht mehr aufgetreten. Es ist nun neuerlich gelungen, die Ursachen dieser Differenzen aufzufinden: in der allerersten Periode der Erprobung war nämlich nicht bekannt, daß das Arsenophenylglycin ein außerordentlich leicht oxydabler Körper ist. Er wurde daher in einer offenen Flasche abgegeben und so war die Möglichkeit gegeben, daß sich ein Teil des Präparats zu dem p-Aminophenylarsenoxyd von der Konstitution



oxydierte, das 10—15 mal so giftig ist als das Ausgangsmaterial. Bei der weiteren Erprobung war aber diese Oxydation dadurch ausgeschlossen, daß das Präparat nur noch in Vakuumröhrchen abgegeben wurde. Es bestand also der Unterschied ausschließlich darin, daß in der einen Periode das Oxydationsprodukt nicht vollkommen, in der andern aber nach Möglichkeit eliminiert worden war. Auch beim Arsenophenylglycin war es aufgefallen, daß zwischen der Injektion und dem Auftreten der toxischen Störung ein Intervall von 3 Tagen und mehr bestehen konnte, so daß es schien, als ob hier eine gewisse Inkubation vorliege. Das toxische Oxyd hat eine außerordentliche Verwandtschaft zu den Geweben und scheint von denselben fest verankert zu werden und diese Verankerung scheint erst allmählich zu schweren Erscheinungen zu führen.

Das entsprechende Oxydationsprodukt des Salvarsans, das p-Oxymetamidophenylarsenoxyd



hat ähnliche toxische Eigenschaften wie das oben erwähnte Oxydationsprodukt des Arsenophenylglycins. Nun sind die Salvarsanampullen ja mit der allergrößten Sorgfalt vor Oxydation geschützt, aber es ist nicht ausgeschlossen, daß die Lösungen, zumal die al-

kalischen Lösungen, wenn sie längere Zeit mit der Luft in Berührung kommen oder gar geschüttelt werden (wie das z. B. beim Transport nicht vollgefüllter Flaschen, wenn die Lösung in einer Apotheke gemacht und zum Arzt gesandt wird, unvermeidbar ist) sich zu diesem giftigen Produkt umsetzen. Aus diesem Grunde hatte ich auch stets in den Gebrauchsanweisungen angegeben, die Lösungen unmittelbar vor der Anwendung herzustellen, und ich glaube, daß die Vernachlässigung dieser Vorsichtsmaßregel in vielen Fällen Anlaß zu schweren Schäden gegeben hat.

Wie dem auch sei, so glaube ich, daß die letzte Ursache aller dieser unter Hirnerscheinungen eingetretenen Todesfälle, wie schon gesagt, in syphilitischen Veränderungen, die sich im Zentralnervensystem und seinen Häuten befinden, zu suchen ist, und hierfür spricht schon der Umstand, daß diese Art von Todesfällen fast ausschließlich auf das Gebiet der Syphilis beschränkt ist.

Ich muß es daher ablehnen, diese Unfälle auf eine etwaige Neurotropie des Salvarsans, die im Anfang der Erprobung eine so große Rolle gespielt hat, zurückzuführen, und ich befinde mich hier in Übereinstimmung mit einer Reihe bewährter Fachleute, insbesondere auch mit Ravaut. — Ebenso wenig, wie es jemand einfallen würde, schwere Nervenstörungen, die bei Meningitis tuberculosa nach der Injektion von Tuberkulin eintreten, auf eine Neurotropie des Tuberkulins zu beziehen, sondern diese ausschließlich auf die spezifische Reaktion der Tuberkeln zurückführen wird, ebensowenig ist das bei den ganz analogen Verhältnissen der Salvarsanreaktion erlaubt. Das Salvarsan ist also weder neurotrop, noch — wie ich schon früher erwähnt habe — vasotrop, sondern es ist ausschließlich spirillotrop, es wird von den Spirochäten verankert. Diese Verankerung bedingt die Vernichtung und Auflösung der Spirochäten, die dann sekundär eine entzündliche Reaktion in den syphilitischen Affektionen hervorruft, die im Wesen genau dem Verhalten der Tuberkelherde entspricht. Daß bei diesem Vorgang in den reagierenden Spirochätenherden größere Mengen Salvarsan oder des Oxydationsproduktes zurückgehalten werden, ist möglich und sogar wahrscheinlich (Syphilomotropie).

Es handelt sich bei den Todesfällen dieser Art also wesentlich um eine Abart der Herxheimerschen Reaktion, die ich als eine „*réaction renforcée*“ bezeichnen möchte. Für diese unerwünschte Verstärkung der Reaktion kommt eine Reihe von Momenten in Betracht, die sich häufig miteinander kombinieren. Ich erwähne

hier nur 1. den Wasserfehler und die dadurch bedingte Infarzierung der Herde mit Bakterienleichen; 2. traumatische Einflüsse (lange Reisen), Überanstrengung (Tanzen, Reiten), Exzesse; 3. konstitutionelle Ursachen: verringerte Ausscheidung des Salvarsans bei Nephritis, Erschöpfungszustände des Körpers; Status nervosus, Bestehen anderer Infektionen; 4. fehlerhafte Präparation der Lösungen, Bildung von Arsenoxyden; 5. die ganz wichtige Rolle des Gehaltes der Herde an Spirillen: je spirillenreicher dieselben sind, desto intensiver wird die primäre Reaktion ausfallen. 6. als weiteres wichtiges Moment nach allgemeinen Erfahrungen die Höhe der angewandten Salvarsandosis. Je größer dieselbe ist, desto plötzlicher wird die Abtötung der Spirochäten und hiermit verbundene Reizwirkung sein; desto größere Mengen werden in den reagierenden Herden und deren Umgebung verankert werden. Besonders wichtig ist dieser Umstand bei den überstarken Reaktionen, die sich an die zweite Injektion anschließen.

Aus allen diesen Umständen heraus ist eine große Reihe von Autoren gleichzeitig und unabhängig zu einem *Modus procedendi* gelangt, der, wie ich hoffe, ausreichen wird, um diese schweren Zufälle auf ein nicht mehr in Betracht kommendes Minimum zu reduzieren. Es handelt sich hier wesentlich darum, bei allen Zuständen, bei denen im zentralen Nervensystem und dessen Umgebung syphilitische Prozesse anzunehmen sind, einen zu starken therapeutischen Initialiktus zu vermeiden. Nun wissen wir aus den Beobachtungen von Ravaut, daß bei der Syphilis schon in einem sehr frühen Stadium die Meningen in einem sehr hohen Prozentsatz betroffen sind. Man wird daher bei der Syphilis *secundaria recens*, also besonders im roseolären Stadium, immer mit der Möglichkeit, daß ausgedehnte syphilitische Prozesse vorhanden sind, rechnen müssen und unter allen Umständen in den Fällen, wo auch klinische Anzeichen, wie Kopfschmerzen, Störung des Schlafes, Rhachialgie und rheumatische Schmerzen, motorische Asthenie, allgemeines Krankheitsgefühl, Veränderungen im psychischen Verhalten, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Augenflimmern, Ohrensausen, Anomalien im Gebiet des Trigeminus, Facialis, Olfactorius usw., oder andere nervöse Symptome: Sprachstörungen, Krämpfe, Paresen, epileptoide Zustände, Herzklopfen (Wechselmann) auf eine stärkere Beteiligung des Gehirns hinweisen, in den Dosen besonders vorsichtig sein müssen. Man wird in allen derartigen Fällen die erste Dose nie 0,6 erreichen lassen, sondern durchschnittlich 0,3

geben, aber in den Fällen, die auch klinisch irgendwie verdächtig sind, dieselben auf 0,1—0,15 herabsetzen müssen. Auch bei der zweiten Injektion ist Vorsicht in den Dosen geboten, zumal wenn nach der ersten Injektion Erscheinungen auftreten, die von Bizard, Sicard und Gutmann als „Neurotropisme d'alarme“ bezeichnet worden sind. Viele und bewährte Autoren erreichen den Zweck, die Initialreaktion abzuschwächen dadurch, daß sie bei allen derartigen Zuständen zunächst mit Kalomel vorarbeiten und dann erst Salvarsaninjektionen — am besten immer unter vorsichtiger Dosierung der ersten Gaben — nachfolgen lassen.

Wie dem auch sei, so glaube ich aber, daß es unter allen Umständen notwendig ist, die Fortführung der Behandlung energisch und mit Steigerung der Dosen bis zur vollen Höhe durchzuführen. Hier bewährt sich die therapeutische Taktik, die im Immunitätsgebiet sich als richtig erwiesen hat: klein anfangen, groß enden. Selbstverständlich wird dieser Modus die Behandlungsdauer um 1—2 Wochen verlängern, aber er verringert in entsprechender Weise auch die Gefahren, die gerade in diesem Stadium immer zu fürchten sind.

Ich denke, daß diese Vorsichtsmaßnahmen ausreichen werden, um die bedrohlichen Nervenerscheinungen auf ein Minimum herabzudrücken. Sehr zu bedauern ist es aber, daß in allen derartigen bisher publizierten Fällen eine wirklich eingreifende Therapie nicht stattgefunden hat. Mit seltenen Ausnahmen begnügte man sich, die Unfälle zu konstatieren und den Decursus morbi abzuwarten, ohne auch nur den Versuch zu machen, das unheilvolle Ende durch eine energische Therapie abzuwenden und Heilung herbeizuführen. Da wir nun jetzt wissen, daß es sich im wesentlichen bei diesen Zuständen um eine Meningitis, ein Hirnödem oder Encephalitis hämorrhagica handelt, Zustände, bei denen es sich um Zeichen eines Hirndrucks handelt, ist es absolut geboten, eine dekomprimierende Therapie zu versuchen. Man wird daher in jedem derartigen Fall unverzüglich eine Lumbalpunktion ausführen müssen, und in etwa 4 mir gemeldeten Fällen ist ein solcher Eingriff von ausgezeichnetem therapeutischem Erfolg gewesen. Sollte aber bei der Punktion sich ergeben, daß keine meningitischen Erscheinungen im Vordergrund stehen, also nur geringe Mengen Liquor ablaufen und auch eine Besserung des Zustandes nicht eintritt, so ist es notwendig, unmittelbar an diesen Eingriff eine Trepanation anzuschließen, auf deren Bedeutung (décompression cérébrale) Lucas-Championnière noch vor wenig Jahren aufmerksam gemacht und für deren

Anwendung er so warm eingetreten ist.¹⁾ Und wenn man bedenkt, daß neuerdings auch bei der Eklampsie, die mit diesen Zuständen viele Analogien darbietet, die Trepanation nach den Beobachtungen von Zangemeister lebensrettend wirkt, so glaube ich die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß diese Maßnahmen ausreichen werden, bei Eintritt dieser unangenehmen Komplikation den unglücklichen Ausgang zu verhindern. Aber die Hauptsache ist, daß der Eingriff unmittelbar nach dem ersten Erscheinen der Symptome vorgenommen wird, da jede längere Verzögerung Alterationen des Nervensystems, die irreparabel sind, insbesondere Blutungen, setzen kann und andererseits die Möglichkeit der so gefährlichen Schluckpneumonien begünstigt wird. Eine Allgemeinbehandlung, insbesondere subkutane Kochsalzinfusionen, Klystiere, innerliche Darreichung von Magnesia usta und Injektionen von Coffeinum natrium citricum (Gennerich) wird man nebenher zweckmäßig anwenden.

Man wird daher bei der Kategorie von Patienten, bei denen event. sich Hirnerscheinungen bemerkbar machen könnten, die Behandlung am besten in einem Krankenhause durchführen, wenigstens für die ersten zwei Injektionen, und das Wartepersonal instruieren, schon bei den allerersten Symptomen ärztliche Hilfe zu requirieren, damit das Nötige unmittelbar veranlaßt wird.

Glücklicherweise gelten diese Besorgnisse, wie gesagt, nur für die sekundäre Fröhlsyphilis. Bei der Behandlung des Fröhlschankers, sofern derselbe nicht älter als 14 Tage ist, sofern keine ausgesprochenen Drüsenschwellungen bestehen, die Wassermannreaktion noch nicht positiv ist, kann man, ganz dem Vorschlage Leredde's entsprechend, ohne Furcht mit der vollen Dose von 0,6 beginnen, da hier meningeale Reizung kaum zu fürchten ist. Die Lokalbehandlung (Exzision, Ausbrennen) ist nach Möglichkeit energisch durchzuführen.

Zum Schluß möchte ich nochmals darauf zurückgreifen, daß von Gaucher immer und immer wieder betont worden ist, das Salvarsan stelle kein Heilmittel der Syphilis, sondern nur ein „Cicatrisans“ dar. Bei dieser Behauptung ist aber die Kardinalfrage nach der Wirkung des Mittels: ob dasselbe die Spirochäten energisch abtötet, absolut außer acht gelassen. Wenn wir dagegen nun bedenken, daß das Salvarsan alle die pathogenen Spirillozen, die wir bei Mensch und Tier kennen: Recurrens, Frambösie,

¹⁾ La Presse Médicale No. 83, 15. Oct. 1910, pag. 775.

Mundspirochäten, Hühnerspirillen in der sinnfälligsten Weise beeinflußt und die Erkrankung zur Heilung bringt, so werden wir daraus folgern müssen, daß das Salvarsan die ganze Gruppe der Spirochäten abtötet. Denn wie soll man es anders verstehen, wenn wenige Stunden nach der Salvarsaninjektion die Recurrensspirochäten des Menschen, die Hühnerspirillen, vollkommen vernichtet werden und eine kritische Entfieberung eintritt!? Hier handelt es sich um Abtötung, nicht um Vernarbung. Und wenn man sieht — es ist das von vielen Seiten beobachtet worden —, daß nach einer ausreichenden Salvarsandosierung die Spirochäten zur Vernichtung kommen, so spricht das entschieden für eine spirillotrope Funktion des Arzneimittels, und diese Tatsache wird wohl nur von den allerwenigsten jetzt noch bestritten. Wenn Gaucher auf die „außerordentlich große“ Zahl der Rezidive hinweist, die den Nachweis erbringen sollen, daß das Salvarsan keine Abtötung der Spirochäten verursacht, so erklärt sich sein Skeptizismus aus der Tatsache, daß seine Resultate sich ganz vorwiegend auf das Studium von Fällen beschränken, die mit ungenügenden Dosen oder in technisch fehlerhafter Weise behandelt worden sind. Und wenn wir sehen, daß bei der Erkrankung, die der Syphilis am nächsten steht, der Framboesie, gewöhnlich mit einer einzigen Injektion, höchstens zwei, weit über 90% der Fälle der Heilung zugeführt werden können, wenn wir sehen, daß derartige Spezialkrankenhäuser — wie in Surinam — im Laufe von wenigen Wochen geleert waren und geschlossen werden konnten, so ist hier der sichere Beweis der *Therapia magna sterilisans* erbracht, und zwar erbracht bei einer Krankheit, die, wie gesagt, von allen Erkrankungen der Syphilis am nächsten steht und deren Bekämpfung bisher vollkommen unmöglich gewesen ist.

Wenn gegenüber solchen Tatsachen ungenügende Resultate, die ja bei der Einführung einer neuen Therapie, bei der erst alles ausprobiert werden muß: Dosis, beste Applikationsform, Kontraindikationen, unvermeidbar sind, immer und immer wieder vorgeführt und ins Licht gesetzt, die guten Resultate aber, die von zahlreichen Autoren berichtet werden, absichtlich verschwiegen und entstellt werden, so ist das im Interesse der Patienten außerordentlich bedauernd; denn der größte Schaden, den man einem Kranken überhaupt zufügen kann, besteht doch darin, daß man ihm die Chance einer wirklichen Heilung, die möglich ist, entzieht. Daß die bisherige Behandlungsweise mit Quecksilber quoad definitiver

Heilwirkung durchaus nicht das Optimum darstellt, ist zu bekannt, als daß ich es zu betonen brauchte; ich verweise in dieser Hinsicht nur auf die von verschiedenen Autoren publizierte Erfahrungen der Lebensversicherungs-Gesellschaften, auf die relative Häufigkeit der Paralyse und der Tabes, und ich verweise weiter darauf, daß in der amerikanischen Armee, nach den Feststellungen von Nichols¹⁾, im Jahre 1909 unter 1839 behandelten Syphilispatienten 122 = 6,6% als dienstuntauglich entlassen werden mußten, trotzdem die Quecksilberbehandlung eine sehr energische war.

Es ist nach meiner Ansicht überhaupt nicht wissenschaftlich, einen sich ausschließenden Gegensatz zwischen Salvarsan und Quecksilber aufzustellen. Seit Beginn meiner chemotherapeutischen Studien, lange vor Salvarsan, habe ich die Kombinationstherapie immer in den Vordergrund gesetzt und als Prinzip aufgestellt, daß man zwei verschiedenartige Heilstoffe, wenn sie eine Erkrankung günstig beeinflussen, kombinieren müsse. Da nun sicher ist, daß das Quecksilber ein mächtiges Antisyphilitikum ist, und da durch die neueren Versuche von Lannoy und Levaditi²⁾ quecksilberfeste Stämme einwandfrei erwiesen sind, habe ich bei der Syphilis den Doppelangriff stets befürwortet. Es tritt ja auch bei einem Kampf nicht nur eine Truppenart, sondern verschiedene Truppengattungen in Aktion, wenn auch *re vera* eine von ihnen die wichtigste und ausschlaggebende ist. So bin ich auch der Überzeugung, daß von den beiden Antisyphilitica das Salvarsan die weitaus stärkere Waffe darstellt.

Was die Behandlungsergebnisse betrifft, so ist es ja selbstverständlich, daß je nach dem Stadium der Erkrankung die therapeutische Beeinflussung und die Sterilisation verschiedene Chancen des Erfolges hat. Am wichtigsten scheint es, daß die Abortivbehandlung des Schankers und eventuell des roseolären Stadiums durch das Salvarsan so große Fortschritte gemacht hat. Es ist sogar aus zahlreichen Publikationen ersichtlich, daß in einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle eine einzige intramuskuläre und sauber applizierte Salvarsaninjektion Heilung erzielt hat. Dieser günstige Effekt kann beträchtlich erhöht werden, wenn die Behandlung sich nicht auf eine einzige Injektion beschränkt, sondern in einer Injektionsserie mit einer nicht zu kleinen Gesamtmenge (2,0 bis 3,0 g) durchgeführt wird. Von der Mehrzahl der Salvarsan-

¹⁾ The Military Surgeon 1912, Washington.

²⁾ Société de Biologie 20, H. 27, Avril.

autoren wird eine intensive Kombinationsbehandlung: Salvarsan + Quecksilber bevorzugt. Der Prozentsatz der Abortivkuren hängt ab von der Intensität der Behandlung, und je stärker diese ist, desto mehr wird sich der Prozentsatz der guten Resultate dem Absoluten nähern.

Will man also eine lückenlose Reihe erhalten, so wird es notwendig sein, die Behandlung in einer den Durchschnitt übersteigenden Intensität durchzuführen. Tatsache ist, daß die verschiedensten Behandlungsstellen, von denen ich nur Arning, Bettmann, Ehrmann, Fabry, Favento, Frühauf, Gennerich, Géronne und Gutmann, Hecht, Hesse, Hoffmann, Klingmüller, Knauer, Kopp, Löwenberg, Neißer, Riehl, Rissom, Scholtz, Voß, Waelsch, Werther, v. Zeißl und von ausländischen Emery, Leredde und Kuenemann, Milian, Queyrat, Tissier, Bayet, Dind, Mc Donagh, Fordyce, Gibbard, Harrison and Cane, Mc Intosh and Fildes, Joltrain nennen will, in einem hohen Prozentsatz Fälle beobachtet haben, die 6—20 Monate und noch länger nach der Behandlung des Schankers ohne intermediäre Kuren frei von jeder syphilitischen Manifestation geblieben sind, bei denen die Wassermannreaktion andauernd negativ geblieben ist und bei denen selbst die von Gennerich und Milian unabhängig voneinander gefundene provokatorische Salvarsaninjektion keine positive Schwankung der Blutreaktion hervorgerufen hat. Wir können annehmen, daß ein großer Teil dieser Fälle durch eine Kur — nicht eine Injektion — tatsächlich der Heilung zugeführt worden ist. Und wenn hiergegen eingewandt wird, daß das nicht der Fall sei und daß alle diese Patienten ungeheilt seien, so entbehrt diese Behauptung jedes wissenschaftlichen Beweises. Denn selbst wenn noch einer oder der andere dieser Fälle nachträglich neue Symptome bieten sollte, so handelt es sich hier sicher um Ausnahmen, für deren Generalisation gar keine Ursache vorhanden ist. Jedes weitere Jahr wird ja in dieser Beziehung weitere Sicherheit bringen, und ich sehe dieser Klärung mit vollem Vertrauen entgegen. Dafür, daß in vielen solcher Fälle wirkliche Heilung eingetreten sein dürfte, sprechen auch die zahlreichen veröffentlichten Fälle von Reinfektion. Und selbst wenn wir zugeben müßten, daß ein Teil derselben nicht einer Reinfektion, sondern dem sekundären Pseudoschanker entsprechen könnte, so bleibt noch ein sehr großer Teil von Fällen zurück, die von den hervorragendsten Syphilidologen in der kritischsten Weise geprüft und als frische Infektionen erwiesen worden sind.

Je länger die Krankheit besteht, desto größer sind natürlich die zu überwindenden Schwierigkeiten. Besonders scheinen es die Fälle von Lues latens und Metalues zu sein, die der Therapie den allergrößten Widerstand entgegensetzen und wiederholte maximale Kuren notwendig machen. Daß aber auch unter diesen Umständen mit einer wirklich rationellen und konsequent fortgesetzten Salvarsantherapie vieles erreicht werden kann, beweisen die schönen Beobachtungen von Leredde und Milian über die so weitgehende und andauernde Besserung, fast Heilung, bei Tabes dorsalis.

Wenn ich zum Schluß noch einmal resümiere, so darf ich die Überzeugung aussprechen, daß die toxischen Gefahren des Salvarsans in hohem Maße übertrieben worden sind, und ich darf hier die Worte anführen, die Wechselmann¹⁾ in der Einleitung seines schönen Werkes sagt:

„Das Salvarsan ist in den bisher gebrauchten Dosen ungiftig und kann wahrscheinlich in viel größeren Dosen als bisher ohne Schaden angewendet werden.

Ich habe weit über 12000 Salvarsaninjektionen gemacht und habe es aufgegeben, dieselben noch zu zählen; ich habe nie einen Todesfall, welcher irgendwie in Verbindung mit der Salvarsanapplikation gesetzt werden könnte, auch keinerlei Komplikationen bemerkenswerter Art erlebt. Speziell hat sich herausgestellt, daß die schweren Reaktionserscheinungen, welche man nach der intravenösen Injektion beobachtet hatte, ganz und gar keine Vergiftungserscheinungen darstellen. Denn wir haben mit der von mir verbesserten Technik mehrere Tausend Injektionen gemacht, ohne daß es auch nur im geringsten zu irgendwelcher schweren Reaktion gekommen wäre. Wir machen an manchen Tagen über 50 Injektionen und wären gar nicht imstande, die Behandlung durchzuführen, wenn wir nach der Injektion überhaupt mit nennenswertem Unwohlsein der Patienten zu kämpfen hätten. Tatsächlich verläuft der Eingriff so harmlos, daß die Patienten nicht das geringste merken und nicht das geringste Übelsein haben.“

Und genau derselben Ansicht sind zahlreiche andere Stellen, die die größte Zahl von Injektionen durchgeführt haben.

Die Schädlichkeiten, die dem Salvarsan anzuhaften schienen, sind nicht auf eine besondere toxische Quote des Salvarsans zu be-

¹⁾ Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. II. Bd., Oskar Coblentz, Berlin, S. 1/2.

ziehen, sondern sie haben ihren Grund teils in einer falschen Applikation (Injektion von Bakterienendotoxinen), teils in der Art der Erkrankung:

1. in der Existenz von Spirochätenherden, in die das Mittel nur allmählich und schwer eindringen kann (Neurorezidive);
2. im Auftreten lokaler Reaktionen, die dadurch zustande kommen, daß unter dem Einfluß des stark keimtötenden Mittels die Endotoxine eine lokale Reaktion auslösen, wie wir sie zuerst von Koch beim Tuberkulin kennen gelernt haben. Diese Reaktionen haben sich im Nervensystem besonders unangenehm bemerkbar gemacht, aber jedes Mittel, welches eine maximale keimabtötende Wirkung besitzt, wird mit diesem Umstand zu kämpfen haben.

Re vera sind die Unfälle, die durch das Salvarsan bedingt sein können, fast vorwiegend auf die Anwendung zu großer Dosen bei Affektionen — insbesondere spirochätenreichen Affektionen — des Zentralnervensystems zurückzuführen, und meistens noch verschärft durch Kombination mit einem Wasserfehler. Aber ich habe die feste Überzeugung, daß durch die Aufdeckung der Ursachen auch diese Zufälle vermeidbar sein werden.

Auf jeden Fall sind im verflossenen Jahre nach dieser Richtung hin schon große Fortschritte gemacht und die Richtlinien, nach denen die Therapie sich zu entwickeln hat, festgelegt worden. Allorten sind viele und tüchtige Hände am Werk gewesen, um die Prinzipien einer möglichst sicheren und möglichst ungefährlichen Behandlungsweise aufzustellen, und ich hoffe, daß weitere wichtige Fortschritte nachfolgen werden.