

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklīnik der Universität Breslau [Direktor:
Geheimer Med.-Rat Prof. Dr. R. Wollenberg].)

Erfahrungen mit der Salvarsan-Eigensерumbehandlung bei den syphiligen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarkes.

Von

Dr. Rudolf Rotter,

Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 12. Mai 1930.)

Unter Salvarsaneigensерumbehandlung verstehen wir die Einführung von inaktiviertem Patientensерum in den vorher um eine angemessene Liquormenge entlasteten Duralsack, nachdem am Vortage eine intravenöse Salvarsaninjektion und mit einstündigem Abstände die erforderliche Blutentnahme erfolgt sind. Diese Methodik weicht von der ursprünglichen Vorschrift nach *Swift-Ellis* durch die Anwendung des unverdünnten Serums nicht unerheblich ab, so daß zweckmäßig in der Namensgebung ebenso ein Unterschied gemacht wird. Auch der Gegensatz zur Anwendung in vitro salvarsanisierten Eigen- oder Fremdsерums muß in der Bezeichnung zum Ausdruck gebracht werden. Mit Recht hat *Kafka* in Rücksicht auf die kritische Bewertung der vielerlei gangbaren Serummethoden die Notwendigkeit ihrer klaren Trennung betont. Von uns sind letztere Methoden nicht erprobt worden, ebensowenig die unmittelbare Applikation von Salvarsan-, Quecksilber-, Wismut- oder anderen Präparaten auf intralumbalem oder intracisternalem Wege in den verschiedenen hierfür vorgeschlagenen Verabreichungsmodi.

Das einschlägige deutsche Schrifttum der letzten 10 Jahre enthält über die Erfahrungen nach *Swift-Ellis* wie mit Salvarsaneigensерum äußerst spärliche Mitteilungen. Häufiger findet man die erwähnten anderen „endolumbalen“ Methoden vertreten und in den verschiedensten Modifikationen. Die zahlreicheren Befürworter haben jedoch alle diese therapeutischen Verfahren im Auslande gefunden. *Kafka* hat davon in seinem Handbuchbeitrage eine erschöpfende Übersicht gegeben, so daß auf eine Wiederholung der Literatur an dieser Stelle verzichtet werden kann. In einer zusammenfassenden Darstellung der Pathologie

und Therapie der syphiligen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks hat *Jahnel* (1929) sich dahin geäußert, daß die Endolumbalbehandlung nur von einzelnen Therapeuten geübt wird, daß also ihre Erfolge bisher nicht derartige sind, um den übrigen Methoden den Rang ablaufen zu können. Mit ähnlicher Skepsis hatte sich *Sioli* (1926) ausgesprochen. *O. Förster* bezeichnete in einer Diskussionsbemerkung zu *Nonne* (1926) die intralumbale Autoserumbehandlung nach *Swift-Ellis* als die Methode der Wahl bei allenluetischen Erkrankungen des Nervensystems, mit Ausnahme der progressiven Paralyse, bei der sie allerdings manchmal auch ausgezeichnetes leiste. In günstigen Sinne äußerte sich an gleicher Stelle *P. Schuster*, während *Dreyfuß* nur unter gewissen Umständen ein endolumbales Vorgehen nach *Swift-Ellis* empfehlen konnte.

An der Breslauer Klinik ist die Salvarsanserumbehandlung mittels Lumbalpunktion seit etwa 8 Jahren, in etwas größerem Maßstabe und unter Mitverwendung der Zisternenpunktion während der letzten 5 Jahre durchgeführt worden.

Methodik.

In der Dosierung ist — wie aus den Tabellen ersichtlich — von tastenden Anfängen mit kleinen Einzel- und Gesamtquanten allmählich zu größeren Mengen und längerer Dauer der Kuren fortgeschritten worden. Im einzelnen gestaltete sich die Behandlung in der eingangs kurz skizzierten Weise derart, daß mit 8—14tägigen Pausen eine intravenöse Salvarsaninjektion, in der Mehrzahl Neosalvarsan, verabfolgt wurde. Eine Stunde später Entnahme der erforderlichen Blutmenge (20,0—80,0 ccm), die unter sterilen Kautelen aufgefangen und zur Serumgewinnung wie üblich weiterverarbeitet wurde. Am Folgetage Injektion des zuvor $\frac{1}{2}$ Stunde auf 56° erwärmten und auf Körpertemperatur abgekühlten Serums durch intralumbale oder intrazisternale Einführung. Letztere wurde anlässlich therapeutischer Versuche bei der tabischen Opticusatrophie aufgenommen, dann aber noch bei einzelnen Tabesfällen ohne Opticusbeteiligung erprobt, da von diesem Vorgehen durch eine stärkere örtliche Einwirkung auf die vegetativen und Stoffwechselzentren des Gehirns die wünschbare Steigerung der unspezifischen Reizkomponente des Verfahrens erhofft wurde. Auf eine nach Möglichkeit reichliche Liquorbewegung wurde besonders später in jedem Falle geachtet, indem man — je nach der Empfindlichkeit des Patienten — durchschnittlich 5—10 ccm über die einzuführende Serummengende abtropfen ließ, bei intrazisternalem Eingehen insgesamt 20—30 ccm, bei Lumbalpunktion unter Umständen noch weitere 20 ccm, die nach der Seruminjektion zwecks deren weiterer Verteilung im Duralraum reinjiziert wurden.

Die Zisternenpunktion wurde in der Regel am Liegenden ausgeführt, nur bei Menschen mit besonders kräftiger Nackenmuskulatur oder starker

Nackenschwarte erwies sich die sitzende Haltung als zweckmäßiger, desgleichen bei Enge des Interstitium atlanto-occipitale. Am Sitzenden ließ sich die extreme Beugung von Kopf und Halswirbelsäule gegeneinander noch weiter treiben als bei liegender Stellung. Eventuelle Nachteile für die Fixierung des Patienten ergaben sich nach Einübung der Assistenz nicht.

Gegenüber den noch immer wiederkehrenden Mitteilungen von lebensbedrohlichen Zwischenfällen bei der Zisternenpunktion sei ausgesprochen, daß wir nichts dergleichen zu verzeichnen hatten. Eine Berührung der Hinterstränge, die sich aus dem meist halbseitigen Gefühl eines „elektrischen Schlages“ bei dem Patienten ergibt, hat sich vereinzelt ereignet und nur dann, wenn infolge stärkeren Widerstandes der oberen Nackenbandschichten die Nadel bei Passieren der Membran noch eine erhöhte Wucht besaß. Bei einiger Erfahrung und langsamem Vorgehen ist derartiges leicht zu vermeiden. Ausgiebige Vorübung an der Leiche, besonnenes Arbeiten am Lebenden unter peinlicher Beobachtung der Medianebene, genügende Assistenz, ruhiges Verhalten des Kranken, sowie auch Fehlen psychischer Hemmungen auf seiten des Operateurs gegenüber der Methode scheinen uns wichtigste Vorbedingungen für ihre erfolgreiche Anwendung.

Verträglichkeit.

Von der guten Verträglichkeit der intralumbalen wie intracisternalen Applikation des Salvarsansерums ist das stete Fehlen der sog. Punktionsbeschwerden hervorzuheben. Solche traten auch bei in dieser Hinsicht überempfindlichen Fällen¹ im Gegensatz zu den Folgen der einfachen diagnostischen Lumbalpunktion niemals auf.

Diese Erfahrung spricht unseres Erachtens gegen die „Filtrationstheorie“ der Punktionsbeschwerden, zumal doch angenommen werden muß, daß bei der therapeutischen Lumbalpunktion durch die längere Dauer und das unvermeidliche Manipulieren an der Kanüle eine Ausdehnung der Einstichöffnung der Dura und in der Druckwirkung der auf die Behandlung folgenden meningealen Reaktion eine Erhöhung der vis a tergo gegeben sind, somit die besten Vorbedingungen für ein verstärktes Nachsickern der Lumbalflüssigkeit.

Im Gegensatz zum einfachen diagnostischen Eingriff unterscheiden sich bei Eigensерumnachfüllung lumbale und zisternale Methode nicht wesentlich voneinander. Das Auftreten allgemeiner wie lokaler Reaktions- oder Reizerscheinungen ist hier unabhängig von der Wahl des Weges. Im übrigen sind häufigere und wesentliche Reaktionen nur bei den Tabesfällen vorgekommen. Eine Ausnahme macht lediglich ein

¹ Multiple Sklerose und chronische epidemische Encephalitis, im vorliegenden Material nicht mitbearbeitet.

Fall von Lues cerebri (Verdacht auf Pp. incip.), der durch arteriosklerotische Erscheinungen, Hypertension usw., kompliziert war: nach der 2., 4. und 5. intralumbalen Behandlung bot er jeweils Fiebersteigerung, Höchsttemperatur 38,2°, entsprechende Allgemeinerscheinungen (Kopfschmerzen usw.) und einmal zugleich einen stärkeren Meteorismus, sämtliche Erscheinungen innerhalb der auf die Behandlung folgenden 12—24 Stunden. Die übrigen 3 intralumbalen Injektionen waren trotz gleicher Salvarsanvorbehandlung und entsprechenden Serumdosen reaktionslos vertragen worden.

Bei den Tabesfällen mit Reizerscheinungen in der Symptomatologie (Parästhesien, lanzinierenden Schmerzen, Krisen) nimmt es nicht wunder, daß sie auf eine Reiztherapie mit Exacerbationen reagierten. Dies geschah auch in der Mehrzahl dieser Fälle. Hierbei ist bemerkenswert, daß die kleinen und kleinsten Serumdosen, 2,0—3,0 ccm intralumbal, stärker provozierend als mittlere und größere Dosen wirkten.

In der einen Gruppe traten die jeweiligen Reizerscheinungen nach den ersten 4—5 Behandlungen jedesmal lebhaft auf, um während der fortgesetzten Kur abzuklingen und dann endgültig zu verschwinden und evtl. bei einer wiederholten Kur nicht mehr aufzutreten. Bei einzelnen davon war jedoch solche Besserung nicht von Dauer, unter den letzten 2—3 Behandlungen meldeten sich verstärkte Reaktionen.

Eine kritische Phase schien weiterhin die Mitte der Kur zur Zeit der 4.—5. Einspritzung zu bedeuten. In dieser Gruppe von Fällen kam es dann erst zu einer Lokal- und Allgemeinreaktion, die sich im Fortgange der Kur gewöhnlich jedesmal wiederholten, seltener vereinzelt blieben, meistens aber gegen das Ende des Behandlungsturnus doch wieder abschwächten. Ein Fall — 15, Per. — bot hierbei jeweils eine passagere Zunahme der bestehenden Ataxie. Übrigens traten auch — zufällig? — andere Störungen zum fraglichen Zeitpunkte auf, so nach der 4., bzw. 5. Injektion in Fall 41 der Ausbruch eines unklaren Exanthems (Salvarsandermatitis?) bei 51, Neuk., ein Herpes zoster. In beiden Fällen mußte die Kur abgebrochen werden. Dagegen muß es sich zur Zeit der 9. Behandlung von Fall 3 wohl um eine Sensibilisierung des Organismus durch einen klinisch noch in Latenz befindlichen interkurrenten Infekt gehandelt haben, der erst 2 Tage nach Entlassung des wieder völlig erscheinungsfreien Kranken zu Hause bei ihm zum Ausbruch kam.

Leichte Allgemeinreaktionen mit subfebrilen Temperaturen, Mattigkeit, Kopfdruck, Übelkeit u. ä. gehörten nicht zur Regel und kamen nur in einzelnen Fällen, hauptsächlich bei konstitutionell schwächlichen Personen vor. Die Anwendung des unverdünnten Serums ergab also eine ganz erheblich bessere Verträglichkeit, als *Schrottenbach* und *de Crinis* bei der Originalvorschrift zu verzeichnen hatten, und auch bei *Eskuchen* gehörten leichtere Allgemeinerscheinungen noch zur Regel.

Etwas näher sei auf 2 Fälle eingegangen, weil sie ungewöhnlichere und ernstere Reaktionerscheinungen als alle übrigen boten. Der eine Fall, 47, Boe., eine mit Pyramidenschädigung komplizierte vorgeschrittene Tabes zeigte nach jeder der 4 intralumbalen Behandlungen, in 4—5 Stunden Abstand folgende, heftige motorische Reizerscheinungen der unteren Extremitäten, vom Bilde der Fluchtphänomene, die unter Ausdehnung der reflexogenen Zonen auf die gesamte Oberfläche der unteren Gliedmaßen und benachbarten Rumpfabschnitte durch geringste taktile Reize noch verstärkt werden konnten und sehr schmerzhaft waren. Hierin hat man wohl die Vereinigung von einer Verschlimmerung der Ausfallserscheinungen der Pyramiden mit einer Steigerung der Reizerscheinungen seitens der lumbosakralen Hinterwurzeln zu sehen. Die motorischen Kernsäulen des unteren Rückenmarkes waren in diesem Zustande bei der bestehenden Reduktion der Hinterstränge und der passageren Steigerung der Pyramidenstörung weitgehend „automatisiert“ oder „isoliert“ und erhielten jedenfalls die Hauptmenge der durch die Hinterwurzelreste einströmenden Reize, die ihrerseits im wesentlichen als eine Lokalreaktion der kranken Wurzeln auf die Seruminjektion zu deuten wären. Der andere Fall, 32, Riß., eine oligosymptomatische, langsam verlaufende Tabes mit Pupillenstörungen und Magenkrisen, war nach über 2jährigem Bestehen der letzteren in die klinische Behandlung getreten. Nach der 5. und 6. Seruminjektion kehrten die bis dahin sistierenden Krisen zwar mit geringerer Intensität, aber viel öfter als früher wieder. Nach der 7. Injektion entwickelte sich ein ausgesprochener Status criticus, der lebensbedrohlich wurde und nur allmählich zum Abklingen kam. Von den verschiedensten wie üblich versuchten Gegenmitteln hatten sich schließlich 10%-ige intravenöse Bromcalciuminjektionen am besten bewährt. Zu einer endolumbalen oder paravertebralen Applikationsweise konnten wir uns angesichts des Gesamtzustandes nicht entschließen.

Krankenmaterial, Behandlungsergebnisse.

Das gesamte mit Salvarsaneigensерum behandelte Material setzt sich folgendermaßen zusammen:

- 41 Tabes dorsalis¹,
- 2 Tabesparalyse,

¹ Hierzu kommen noch anhangsweise Fall 20—25, Tabes mit *Opticusatrophia*, sämtlich mit *Malaria* behandelt und zu einem gleichartigen Material gehörig, das P. A. Jaensch vom augenärztlichen Standpunkt bearbeitet und publiziert hat. Fall 19, Fell., ist auf besondere Weise behandelt worden und wird ebenfalls hier eingefügt. Zur besseren Orientierung des Lesers beider Arbeiten ist die von Jaensch gewählte Reihenfolge der ersten 25 Fälle hier beibehalten worden. Fall 9 wurde nicht von uns beobachtet und behandelt, seine nähere Bearbeitung konnte diesseits nicht erfolgen.

- 4 Lues cerebri,
- 2 incipiente Paralyse,
- 1 progressive Paralyse,
- 3 Lues spinalis,
- 1 Parkinsonismus syphiliticus,
- 1 Lues III.

Zwecks Vergleichbarkeit mit der Publikation von *Jaensch* werden die ersten 25 Fälle ¹ von Tabes mit Opticusatrophie gesondert besprochen. Hinsichtlich der Beeinflussung letzterer wird auf jene ausführlichen Mitteilungen verwiesen.

Tabelle 1. Nachkontrollierte Fälle von Tabes mit Opticusatrophie.

| | neurologisch | serologisch |
|-----------------------|----------------------|---|
| gut gebessert . . | 17. | 11, 13. |
| leicht gebessert . | 4, 16. | 4, 5, 7 ² , 14. 15, 16, 17. |
| stationär . . . | 7, 10 ³ . | |
| leicht verschlechtert | 5, 11, 13, 14. | |
| progredient . . . | 15. | |

Wie aus vorstehender Zusammenstellung ersichtlich, besteht in einer Minderzahl Kongruenz zwischen neurologischen und serologischen Schlußbefunden. Der klinisch am besten abschneidende Fall 17, über 16 Monate verfolgt, war von vornherein wenig progredient. Die serologischen Befunde waren schon vor der Behandlung nicht sehr ausgeprägt, eine während der Kur vorübergehend erreichte „Sanierung“ des Liquors war trügerisch. Der sonst gleichmäßiger gebesserte Fall 4 zeigt die gewohnte deletäre Entwicklung der Opticuserkrankung. Fall 16 behielt trotz sonstiger Melioration eine stark positive Wa.R. des Liquors. Die übrigen stationären und verschlechterten Fälle lehren, wie auch von *Jaensch* hervorgehoben, die sehr bedingte Verwertbarkeit einer serologischen Besserung für die Prognose. Es wäre sicher zu weitgehend, aus solchen Fällen die Beseitigung der entzündlichen, vor allem meningealen Vorgänge bei Fortbestehen oder Progredienz des degenerativen Parenchymprozesses herauslesen zu wollen, wenn auch erstere, besonders an den Meningen, der therapeutischen Beeinflussung am ersten unterliegen können. Hierfür hat man oft auf das Verschwinden der Lymphocytose hingewiesen, das auch in der Mehrzahl unserer Fälle, soweit sie dieses Symptom boten, zu konstatieren war. Auf den Stand des gesamten zentralen Prozesses, das Maß erreichter therapeutischer Beein-

¹ Ausgenommen Fall 9.

² Eiweißbefunde verschlechtert.

³ Serologisch nicht nachuntersucht.

flussung überhaupt und alle weiteren Aussichten lassen sich nach wie vor aus den humoralen Merkmalen allein keine bindenderen Schlüsse ziehen, oder sie werden durch den jeweils folgenden Entwicklungsgang leicht einmal Lügen gestraft.

Angefügt sei nun Fall 19, bei dem nach den vorgenommenen 7 Entlastungspunktionen der Zisterne jedesmal am Folgetage eine intramuskuläre Jodinjektion erfolgte, daneben Hg-Schmierkur. Der vorher gänzlich negative serologische Befund bot am Ende dieser Kur eine ausgesprochene (+ +) Mastixzacke; eine klinische Änderung, auch im Verlauf der äußerst schleichend fortschreitenden Opticuserkrankung, wurde nicht erreicht. Immerhin zeigt die Liquorkontrolle, daß auch die einfache Punktion einen besonders bei Wiederholung nicht indifferenten Reiz setzt, was von verschiedensten Seiten längst berichtet ist. Den therapeutischen Effekt wird man bei der quantitativen Unzulänglichkeit des Reizes nicht zu hoch veranschlagen dürfen, wahrscheinlich liegt die Gefahr einer Aktivierung näher.

Tabelle 2. *Nichtkontrollierte Fälle von Tabes mit Opticusatrophie am Behandlungsende.*

| | serologisch |
|--------------------------|------------------------|
| leicht gebessert | 1, 2, 3, 6, 8, 10, 18. |
| stationär | 12. |

Mit gleicher Vorsicht wie oben ist den am Behandlungsende serologisch leicht gebesserten Fällen zu begegnen, welche sich der späteren neurologischen Kontrolle entzogen haben. Die nach unserer jetzigen Auffassung überdies unzureichend behandelten Fälle 1, 2, 6, 8, zeigten mittelschwere serologische Anfangsbefunde, deren leichte Besserung sie von einer Sanierung noch weit entfernt läßt. Fall 8 hatte sich der Behandlung nach der 3. Injektion entzogen. Er belegt im übrigen die bekannte Tatsache der überwiegenden Unwirksamkeit von Jod- und Schwermetallbehandlung. Außerdem haben die vorher durchgeführten Entlastungspunktionen an den positiven Liquorreaktionen hier kaum gerüttelt, aber im Verein mit Fortsetzung der Jodmedikation in den folgenden Monaten und einer vom Kassenarzt durchgeführten Wismutkur nicht verhindern können, daß die entzündlichen Erscheinungen im Liquorbilde sich erheblich verschlimmerten. Dieses wandelte sich dann nach Einleitung einer Salvarsanserumbehandlung doch merklicher zum Besseren. Quoad Dauer müssen indessen alle diese erreichten „Besserungen“ mit skeptischen Augen betrachtet werden.

Auf der anderen Seite kann man natürlich in so resistenten Fällen wie 3 und 12 nicht alle Schuld am Mißerfolge der Methode allein aufbürden, besonders wenn sie wie hier quantitativ in ausreichender Stärke versucht wurde. Unter solchen Umständen ist eben eine kräftigere Reiz-

setzung vonnöten, die in der Impfmalaria gegeben ist. Dieser hatten sich die Kranken entzogen.

Tabelle 3. Fälle von *Tabes mit Opticusatrophie nach Malaria*behandlung.

| | neurologisch | serologisch |
|----------------------|-------------------|-----------------|
| gut gebessert . . | | 25. |
| leicht gebessert . . | 22, 24. | 21, 22, 23, 24. |
| stationär . . . | 21, 23, 25. | |
| progredient . . | 20 ¹ . | |

Bei den malarisierten Fällen stand klinisch die Opticusatrophie im Vordergrund. Die geringe Zahl läßt weitergehende Schlüsse nicht zu. Serologisch blieben die Erfolge hinter der Salvarsanserumbehandlung jedenfalls nicht zurück, was aus praktischen und materiellen Erwägungen heraus für die Mehrzahl der Kranken bedeutungsvoll wäre. In der Einwirkung auf den Opticusprozeß steht die Impfmalaria dagegen entschieden ungünstiger da (cf. *Jaensch*).

Tabelle 4. *Nachkontrollierte Tabesfälle.*

| | neurologisch | serologisch |
|-----------------------|---------------------|---------------------------|
| gut gebessert . . . | | 26, 27, 28, 31, 36, |
| leicht gebessert . . | 26, 27, 28, 31, 34, | 30, 42. |
| | 40, 43. | |
| stationär | 29, 30, 42, 44. | 29, 43, 44. |
| leicht verschlechtert | 36, 50. | 34, 40, 50 ² . |
| progredient | Ø | Ø |

Von dem übrigen Tabesmaterial zeigt die Mehrheit wieder eine die klinische übersteigende Besserung der serologischen Ergebnisse. In Fall 26 war trotz jahrelangen intensiven kombinierten Kuren eine Beeinflussung des Liquors nicht in ausreichender Weise bewirkt worden und diese gedieh unter der über 12 Monate ausgedehnten intrazisternalen Therapie auch nicht bis zur Sanierung. Der praktische Erfolg war hier jedoch einer der günstigsten, indem die vorher beeinträchtigte Berufsfähigkeit völlig wiederhergestellt wurde. Fall 27 und 28 können ebenfalls als Beispiele des Nutzens längerer und wiederholter intrarachidealer Kuren gelten, allerdings bestand offenbar auch eine individuelle günstige Beeinflussbarkeit. Ob in allen 3 Fällen die bei ihnen bevorzugte intrazisternale Applikationsweise wesentlich für den Erfolg in die Wagschale fällt, muß dahingestellt bleiben. Der günstige Verlauf von Fall 31 spricht eher gegen eine therapeutische Prävalenz des zisternalen Weges, mit Ausnahme

¹ Serologisch nicht nachuntersucht.

² Blut gebessert.

natürlich bei Behandlung der tabischen Opticusatrophie. Hier sahen wir bei anderwärts intralumbal behandelten Fällen die intrazisternale Methode zweifelsfrei überlegen.

In Fall 34 und 40 muß die deutliche Verschlechterung der Liquorbefunde, nahezu 1, bzw. 2 Jahre nach Durchführung der Salvarsanserumkur, als Warnungssignal weiterer Progredienz und Indikation zu sofortiger Weiterbehandlung gelten. Besonders ungünstig steht Fall 40 da, welcher vor der klinischen Behandlung seit 8 Jahren zahlreiche „Swift-Elliskuren“ erhalten hatte und serologisch negativ in unsere Behandlung getreten war. Hier hat man doch auch den Eindruck einer gewissen Aktivierung des Prozesses durch die nicht genügend lange fortgesetzte intralumbale Serumverabreichung. Auch Fall 29 und 30 würden nach einer Fortsetzung der leider unzureichenden Therapie verlangen, während 42, 43, 44 schon vorher einen äußerst schleichenden Verlauf boten und weniger akut gefährdet erscheinen. Fall 36 war zunächst genügend behandelt und zeigte eine gute serologische Besserung. Seine klinische Progredienz muß wenigstens teilweise auf die unzuweckmäßige Lebensweise des Kranken zurückgeführt werden, da er noch unter der Kur seine Arbeit (stehende Beschäftigung) wieder aufnahm. In Fall 50 war die einmalige Kur gegenüber unseren jetzigen Grundsätzen unzureichend, das Ergebnis war dementsprechend, doch führte auch die spätere Malariakur zunächst — wie häufig — nur eine mäßige serologische Besserung herbei.

Tabelle 5. Nichtkontrollierte Tabesfälle am Ende der Behandlung.

| | serologisch |
|--------------------------------|-------------------------|
| saniert | 32 ¹ . |
| gut gebessert | 46, 47. |
| leicht gebessert | 35, 38, 39, 45, 48, 49. |
| stationär | 37, 51 |
| leicht verschlechtert. | 33, 41. |

Für Fall 32 brauchte keine ganz ungünstige Prognose gestellt zu werden. Die gute Beeinflußbarkeit des anfangs schwer veränderten Liquors läßt mit Abklingen der akuten lokalen Behandlungsreaktion einen Fortgang der vor dieser durch die Therapie schon angebahnten klinischen Besserung erhoffen. Leider entzog sich dies der Nachprüfung². Weniger günstig lagen Fall 46 und 47, deren Behandlung, im 2. Falle durch Schuld des Kranken, bzw. seiner Ehefrau, ungenügend war. Es handelte sich um langsam verlaufende, aber ziemlich vorgeschrittene Fälle, bei denen

¹ Klinisch Zunahme der Krisen.

² Anmerkung bei der Korrektur: Laut nachträglicher schriftlicher Mitteilung des Kranken ist er seit Anfang 1930 völlig krisenfrei, seit Dezember 1929 voll dienstfähig. Sein Körpergewicht hatte bis zu diesem Zeitpunkt 40 Pfund zugenommen.

eine restitutio von vornherein aussichtslos war. Auch 35, 38, 39 können kein Vertrauen für die Dauer der erreichten Besserungen erwecken, sämtliche sind auch ungenügend behandelt. Dagegen waren 45, 48, 49 vorgeschrittene Fälle, bei denen die Therapie zu spät kam und in ihrer unspezifischen Komponente offenbar nicht wirksam genug war, eine ausreichende örtliche und allgemeine Reaktion in Gang zu bringen. Die letzten 4 Fälle dieser Gruppe sind wieder unvollständig behandelt, 2 davon in Rücksicht auf intercurrente Hauterscheinungen (41 und 51, vgl. oben).

Tabelle 6. Gesamtübersicht des Tabesmaterials.

| | neurologisch ¹ | serologisch ² |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| saniert | Ø | 1 2,33% |
| gut gebessert. . . . | 1 4,35% | 9 21,00% |
| leicht gebessert . . | 9 39,10% | 22 51,02% |
| stationär | 6 26,10% | 6 14,00% |
| leicht verschlechtert | 6 26,10% | 5 11,65% |
| progredient | 1 4,35% | |

Ein Blick auf das Gesamtmaterial an Tabes zeigt ebenfalls die deutliche Vorherrschaft der serologischen Besserung vor der klinischen Beeinflußbarkeit, die sich vielleicht bei Möglichkeit zu ausgiebigeren neurologischen Nachprüfungen doch als weitergehend, bzw. noch nachwirkend herausgestellt hätte. Andererseits muß man sich der obigen Einschränkungen für den prognostischen Wert isolierter serologischer Beeinflussung erinnern, die obendrein in dem Material nur als relative erfaßt ist und ferner schon innerhalb der Kur nicht unerheblichen Schwankungen unterliegt. Auf letzteren Punkt wird bei der Kritik des Verfahrens noch eingegangen.

Im ganzen sind schließlich durch die Salvarsanserummethode bei einem größeren Prozentsatze nur leichtere Besserungen zu erreichen gewesen. Heilerfolge, auch im Sinne praktischer Auswertung, der Herstellung voller Berufsfähigkeit, sind in einer kleinen Minderzahl geblieben. Auch das nicht ganz seltene Fortschreiten des Prozesses trotz ausreichender Therapie mit guter serologischer Besserung verbietet eine allzu optimistische Beurteilung der Methode, ebenso die Tatsache der offenbaren Abhängigkeit ihres Erfolges von der individuellen Reaktionsweise des Einzelfalles. All dieses beleuchtet wieder die schwerere therapeutische Angreifbarkeit der Tabes gegenüber anderen syphiligen Nervenprozessen, wie sie übrigens bei Anwendung der Impfmalaria ebenfalls konstatiert werden mußte.

Unter Ausnahme der Fälle mit Opticustrophie und von solchen mit bereits längerer und kräftiger spezifischer Vorbehandlung muß doch

¹ Gesamtzahl 23. ² Gesamtzahl 43.

erwogen werden, wie weit nicht eine der Eigenart des Einzelfalles angepaßte spezifische Behandlung zu den nämlichen Ergebnissen wie die recht umständliche, verantwortlichere und zeitraubende Salvarsanserummethode geführt hätte, wofür auf die Erfahrungen von *Dreyfuß*, *Sioli* u. v. a. verwiesen sei. Bei der Opticusatrophie hat sich dagegen, trotz vieler Versager, doch eine bedingte Brauchbarkeit vor anderen Verfahren ergeben (cf. *Jaensch*). Der übrige tabische Prozeß war den Einwirkungen der Salvarsanserumzufuhr in der Mehrzahl der Fälle sogar noch besser zugänglich als jene crux, und im Vergleich hierzu sind die Behandlungsergebnisse viel weniger trostlos. Dennoch ist die Salvarsan-serumtherapie nach den hier mitgeteilten Erfahrungen ebensowenig als „die Therapie der Tabes“ zu bezeichnen wie alle anderen bisher unternommenen Heilmethoden.

Tabelle 7. *Übrige Fälle.*

| | neurologisch | serologisch |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|
| gut gebessert. . . | 62. | 52, 62. |
| leicht gebessert . . | 52, 54. | 53, 54, 55, 58, 59. |
| stationär | 53, 55, 60, 63. | 56, 60. |
| leicht verschlechtert | 57, 59. | 57, 61 ¹ , 63. |
| progredient . . . | 56, 58, 61. | |

Ohne Anspruch auf Allgemeingültigkeit kann für die von uns behandelten Fälle von Lues cerebri und progressiver Paralyse gesagt werden, daß die Wirkungslosigkeit der Salvarsanserummethode geradezu ein differentialdiagnostisches Merkmal für das letztgenannte Leiden darstellte. Bei den wenigen Fällen von Lues cerebri allein, davon 2 mit hervorstechenden Gefäßsymptomen, ist dagegen zu gleichen Teilen leichte Besserung und Stationärbleiben erreicht worden. Die serologische Besserung ist auch hier bis auf Fall 54 eine Stufe höher als die klinische anzusetzen. Fall 57, an der Grenze zur progressiven Paralyse stehend, verlief von jeher langsam mit Neigung zu Remissionen wie Exacerbationen, so daß die langsame Progredienz während 20monatiger Beobachtung dem Wesen des Prozesses entsprechen dürfte. Serologisch zeigte er ebenfalls Schwankungen, die aber doch eine progressive Tendenz erkennen lassen und von der Behandlung bestenfalls einen retardierenden Einfluß auf die pathologischen Auswirkungen im Liquorbilde anzunehmen gestatten.

Bei 2 Fällen spastischer Spinalparalyse blieb der eine von äußerst schleppendem Verlaufe (60) im wesentlichen stationär, der andere (59), bei serologischer Besserung, verschlechterte sich leicht. Eine vielleicht etwas verzögernde Wirkung der Salvarsanserumkuren ist in Fall 61

¹ LP! CP stationär.

zuzugeben. Es handelte sich um eine spezifische produktive Arachno-Pachymeningitis der tiefen Rückenmarksabschnitte, die schließlich zur Ausbildung eines leichten Stauungssyndroms im Lumballiquor führte. Der zentrale Parenchymprozeß darf nach der Liquorspiegelung als im wesentlichen sekundär betrachtet werden. Durch diese Eigenart des Falles scheint das Fehlergebnis der spezifischen wie unspezifischen Komponente der eingeschlagenen Therapie hinreichend erklärt.

Zu den günstigeren Fällen ist noch 62, Strom., zu rechnen, wenigstens, was die praktischen Resultate anlangt. Klinisches Bild und Liquor zeigten gute Besserung bei unbeeinflussbarem Blutbefund. Nach 14 Monaten keine Progredienz der früheren nervösen Erscheinungen. Der vorhandeneluetische Gefäßprozeß ging jedoch weiter, dazu kam eine tabische Sensibilitätsstörung, welche beide die Prognose trüben müssen. Die sero- und liquorspositive tertiäre Lues Fall 63, zeigte auf die nicht vollausreichende Salvarsanserumkur eine nur teilweise mäßige Liquorbesserung; Wa.R. und Mastixreaktion verschlechterten sich. Klinisch trat keine Änderung ein.

Insgesamt haben die letzten 12 Fälle keine neuen Gesichtspunkte ergeben, es sei denn eine Bekräftigung der bekannten Forderung, bei der Paralyse oder auch nur Verdacht darauf mit anderen Behandlungsversuchen keine Zeit zu verlieren, sondern nach Möglichkeit die Malaria-kur einzuleiten. Für die Lues cerebri wäre — wie für manche Tabesfälle auch — erstmals eine angepaßte spezifische, meist wohl kombinierte Behandlung zu erwägen. Bei der spastischen Spinalparalyse sind die gewonnenen Resultate nicht ermutigend. Bei dem vorherrschend chronisch produktiven meningealen Prozesse war das Ergebnis ebenso unbefriedigend wie andere spezifische Heilversuche hierbei zu sein pflegen.

Schlußbetrachtungen.

Es ist versucht worden, an Hand der objektiven Befunde zu einem kritischen Urteil über die therapeutische Brauchbarkeit der Salvarsan-serummethode zu gelangen. Wenn abweichend von älteren und späteren Empfehlungen nur eine bedingte Anerkennung des Verfahrens auszusprechen ist, könnte mancher geneigt sein, die Schuld an ungünstigeren Resultaten der abweichenden Technik und Dosierung zu geben. Es hat sich aber vergleichsweise gezeigt, daß die kleinen „vorsichtigen“ Dosen häufig mit den unangenehmeren Nebenerscheinungen verbunden sind und somit leichter dazu führen können, die Patienten vorzeitig abzuschrecken; dazu waren die erreichten Besserungen unter „schwachen“ Behandlungen in der Mehrzahl geringfügiger als bei längerer Fortsetzung der Kuren und ansteigender höherer Einzeldosierung der Salvarsan- und Seruminjektionen, die dann meistens auch noch glatter vertragen wurden als die kleinen Mengen. Die mit dem ersten Vorgehen ebenfalls

erreichten serologischen Erfolge sind wie gesagt relative und für die Dauer nicht zuverlässig gewesen, wie einzelne verfolgbare Fälle mit späterer unaufhaltsamer Progredienz eindringlich lehrten. Doch enthält auch die länger fortgesetzte und höher dosierte Behandlung beachtliche Gefahrenmomente, die sich dann in unberechenbaren Schwankungen klinisch und serologisch kundtun. Es ist also zu fragen, ob die Theorie der Salvarsansерummethode Aufschluß über das Wesen unerwünschter Neben- oder Fehlwirkungen zu geben vermag, der ihre Vermeidung sicherte.

Kafka steht auf dem Standpunkte, daß bei den Methoden, die mit Salvarsansерum arbeiten, der Salvarsangehalt nur eine ganz untergeordnete Rolle spiele, die Hauptsache sei die Serumwirkung, eine noch genauer zu studierende lokale Einwirkung auf das zentrale Nervensystem, die von therapeutischer Wirksamkeit sei. Dem fraglichen Antikörpergehalt des Serums möchte er nur eine untergeordnete Rolle beimessen. Hinsichtlich des Salvarsangehaltes des Salvarsansерums hat *Kafka* unter besonderen Hinweis auf die ausgedehnten Untersuchungen von *Fordyce* und seinen Mitarbeitern die Unsicherheit der quantitativen Verhältnisse betont.

Hiernach kann also mit überwiegender Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es nicht die *höheren Vorbehandlungsdosen* (bis 0,45 intravenös) sind, die zu den etwaigen Nebenerscheinungen bei unseren Fällen geführt haben. Derartiges läßt sich auch durch die Überlegung ausschließen, daß 1,5—3,0 dg mehr des Salvarsanpräparates auf die gesamte Blutmenge verteilt bei Injektion von höchstens 20—30 ccm Blutserum, das obendrein vorher zentrifugiert worden ist, unmöglich zur Erreichung einer toxischen Dosis führen können oder sonstwie stärker ins Gewicht fallen. Ganz abgesehen ist dabei noch von den alsbald einsetzenden Resorptions- und Speichervorgängen des Injektums in den Geweben. Eher scheint es denkbar, daß die höheren intravenösen Salvarsandosен durch allgemeine Reizwirkungen, z. B. auf das reticulo-endotheliale System, die Zusammensetzung des Serums durch Auftreten von Zellprodukten stärker verändern und evtl. in der Wirksamkeit steigern.

Wir schließen uns also durchaus der Auffassung *Kafkas* an und sehen ebenfalls einen etwaigen Effekt der Salvarsansерumbehandlung in der Serumwirkung begründet. Dann läge es aber nahe, in der Eigensерumtherapie vorwiegend eine unspezifische Reiz- oder Proteinkörpertherapie mit ihren verschiedenartigen örtlichen und allgemeinen Auswirkungen zu erblicken.

Nach *Döllkens* besonders eingehender Darstellung der Reizkörpertherapie der Nervenkrankheiten ist ein wichtiges Postulat für erfolgreiche Anwendung die Affinität des betreffenden Reizkörpers zu besonderen Geweben oder Organen, die ihrerseits jedoch nur mangelhaft befähigt sein sollen, immunisatorische Kräfte gegen jenen zu entfalten. Diese Voraussetzung ist bei dem den indifferenten Proteinkörpern zugehörigen

Blutserum gerade nicht erfüllt. Wie *Döllken* hervorhebt, sind Sera, besonders arteigene, nur zu ganz kurzdauernden Kuren verwendbar. Es tritt schon nach wenigen Injektionen eine Gewöhnung der Erfolgszellen ein.

Danach wäre es nicht erlaubt, die durch länger fortgesetzte Salvarsanserumbehandlung erzielten Einwirkungen und mitunter doch gerade dabei recht deutlichen Erfolge ganz oder vorwiegend vom Gesichtspunkte der unspezifischen Reizkörpertherapie zu betrachten. Nach den mitgeteilten klinischen Beobachtungen setzt aber die Salvarsanseruminjektion auch am Ende der Kur nicht ganz selten eine lebhaftere Herdreaktion, wie sie sich am deutlichsten in empfindlicher Steigerung schon vorhandener spezifischer pathologischer Reizerscheinungen äußert. Darüber hinaus reagiert auch das nicht erkrankte Zellen- und Gewebssystem des Duralsackes nach *Pettes* experimentellen Untersuchungen mit hochgradigen zellig-proliferativen und wahrscheinlich auch exsudativen Vorgängen. Weiterhin war bei unserem Material nach mehreren Behandlungen, besonders der 4.—5., eine deutliche allgemeine Sensibilisierung des Organismus zu erkennen, die dann leichter zu verschiedenen lokalen und allgemeinen Reaktionserscheinungen führen konnte. Es scheint also, daß die intradurale Applikationsweise durch den besonderen Fremdkörperreiz des Serums auf ein empfindlicheres Milieu jene sonst beobachtete Indifferenz der wiederholten Serumwirkung bis zu einem gewissen Grade kompensiert, bzw. überkompensiert und sowohl allgemeine Gewebs-, wie aktivierende und „abwehrsteigernde“ Herdreaktionen auch bei einer länger fortgesetzten Kur möglich macht, und daß entsprechend der Lebhaftigkeit aller Reaktionserscheinungen, unter Steigerung zelliger und humoraler Vorgänge mit Bildung von Zerfallsprodukten aller Art, Auswirkungen auf Prozeß und Gesamtorganismus ausgeübt werden können.

Die a priori schlechte Eignung des Eigenserums für eine längere Reiztherapie wird aber bei der Dosierung berücksichtigt werden müssen und es wird besonders für genügende Steigerung der Wirkungskraft späterer Injektionen zu sorgen sein. Hiermit ist die Gefahr einer gelegentlichen absoluten oder relativen Überdosierung verbunden. Sicherlich ist die Zusammensetzung des für den therapeutischen Zweck jedesmal frisch entnommenen Serums nicht als konstant anzusehen, und bei dem Kranken selbst ist der Grad der schon erreichten — um es kurz auszudrücken — „Sensibilisierung“ ohne besondere Prüfungen klinisch nicht erkennbar. Es ist daher nicht zu leugnen, daß die Salvarsanserummethode nicht nur mit der veränderlichen Unbekannten des Salvarsangehaltes, der allerdings weniger maßgebend erscheint, sondern auch mit den wechselnden Eigenschaften der Hauptkomponente, des jeweils frisch gewonnenen Blutserums, rechnen muß. Eine exakte Dosierung erscheint hiernach überhaupt nicht möglich. Darin liegt unseres Erachtens die

Hauptursache für unberechenbar auftretende Schwankungen und unangenehme Nebenwirkungen einer im übrigen c. p. vorsichtig und abgewogen durchgeführten Salvarsanserumkur. Zuverlässige Kautelen sind dagegen bislang nicht gegeben. Unter- wie Überdosierung sind gleich naheliegend und geeignet, die jeweilige Wirksamkeit und den schon erreichten Erfolg zu beeinträchtigen.

Als Richtlinien für Anwendung der Salvarsanserumbehandlung stellen wir folgende auf:

1. Behandlungsindikation ist gegeben für Fälle von Tabes und Lues cerebri, deren klinischer Verlauf und Liquorbild eine ausreichende Beeinflussung durch die übliche spezifische Behandlung vermissen läßt.

2. Spezielle Indikation ist gegeben für beginnende Fälle tabischer Opticusatrophie, unter Anwendung lediglich intrazisternaler Applikationsweise des Serums.

3. Bedingte Indikation (versuchsweise) bei allen übrigen syphilogenen Nervenerkrankungen mit Ausnahme der progressiven Paralyse.

4. Bei spinalen Prozessen ist der lumbale, bei cerebralen der zisternale Weg vorzuziehen.

5. Die Dosierung richtet sich nach der Individualität des Einzelfalles, doch ist bei der Opticusatrophie die Beibehaltung der kleinen Salvarsandosen (0,15 intravenös), bei den übrigen Leiden Steigerung (bis 0,45 Neo intravenös) in der Vorbehandlung empfehlenswert. Die Serumdosen sind als Anfangsdosis mit 5,0, als Enddosis mit 20,0 bei intrazisternaler, mit 30,0 bei intralumbaler Behandlung im Mittel anzusetzen, ebenfalls unter tunlichster Individualisierung.

6. Die Dauer und Zahl der Kurven richtet sich nach ihrer Wirkungsfähigkeit auf klinisches Verhalten und Liquorbild. Bei Versagen ist — unter Ausschluß der tabischen Opticusatrophie — alsbald die Impfmalaria einzuleiten, falls weitere körperliche Gegenindikationen gegen diese nicht vorliegen.

Erläuterungen zu den Tabellen 8—11.

In der Symptomengruppierung der Tabes bin ich ganz wesentlich der *Steinerschen* Darstellung in seinem Handbuchbeitrage, Klinik der Neurosyphilis, gefolgt. Die Zellzahl des Liquors ist auf den Gehalt im Kubikmillimeter angegeben. Die Mastixreaktion ist bis Juni 1928 nach Vorschrift der „Normomastixreaktion“ ausgeführt worden. Seitdem Verwendung einer jedesmal austitrierten NaCl-Lösung und Natriumcarbonatzusatz. Die Bezeichnungen Paralyse-(PP-), bzw. Meningitiskurve bei der Mastixreaktion sind im üblichen Sinne verwandt, erstere nicht zu pathognomonischer Kennzeichnung.

Die Reihenfolge der Tabesfälle, mit Ausnahme der ersten 25 mit Opticusatrophie und der folgenden 3 intrazisternal behandelten Fälle, ist nach der Schwere des Gesamtbildes getroffen worden.

Boltz, E.: Erfahrungen mit der Salvarsan-Kinnaseumbildung bei den exophthalmischen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarkes.

Verlag von Julius Springer in Berlin

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Boller, R.: Erfahrungen mit der Salvarsan-Eigenstrombehandlung bei den syphilitischen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarkes.

Rötter, R.: Erfahrungen mit der Salvarsan-Eigenserumbehandlung bei den syphilitischen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarkes

Verlag von Julius Springer in Berlin

Literaturverzeichnis.

Döllken: Mschr. Psychiatr. **65** (1927). — *Dreyfuß*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **84** (1925). — *Eskuchen*: Münch. med. Wschr. **1914**, 747. — *Fordyce* u. a.: Zbl. Neur. **36**, 467 (1924). — *Jaensch, P. A.*: Z. Augenheilk. **71** (1930). — *Jahnel*: Fortschr. Neur. **1** (1929). — *Kafka*: Endolumbale Behandlung der Syphilis. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 17, I. Berlin 1929. — *Nonne*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **94** (1926). — *Pette*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **96** (1927). — *Schrottenbach* u. *de Crinis*: Z. Neur. **25** (1914). — *Sioli*: Z. Neur. **101** (1926). — *Steiner*: Klinik der Neurosyphilis. In Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 17, I. Berlin 1929. — *Swift* u. *Ellis*: Münch. med. Wschr. **1913**, 1977, 2054.
